

晶を濾取乾燥して標題化合物 (64 mg, 62%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.19 (3H, s), 7.58 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 11.23 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 257 ($\text{M} + \text{H}^+$)

参考例 1 7 5

4-(2-アミノピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

参考例 9 と同様の反応により、4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)安息香酸を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 4.53 (2H, br s), 6.72 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 229 ($\text{M} + \text{H}^+$)

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27.

分析値: C, 68.30; H, 5.27; N, 12.36.

参考例 1 7 6

4-[2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステル

参考例 1 0 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.50 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.89 (1H, br s).

参考例 1 7 7

4-[2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)安息香酸

参考例 1 1 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49 (9H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 5.4, 1.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.93 (1H, br s), 13.07 (1H, br s).

参考例 1 7 8

1-[4-(2-アジドメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (300 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (301 mg) および四臭化炭素 (572 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、*N, N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えてジクロロメタンのみを留去した。このブロム体を含む *N, N*-ジメチルホルムアミド溶液にアジ化ナトリウム (215 mg) を加えて外温約100℃にて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去してジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 2% メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (159 mg, 51%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.16 (4H, br), 3.30-4.10 (4H, br), 4.57 (2H, s), 7.40-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.3$ and 1.5 Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 547 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 549 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

参考例 179

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル 塩酸塩

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩 (5.00 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、塩化チオニル (1.73 ml) を滴下し、3.5時間加熱還流した。溶媒を留去して析出したうす茶色の結晶を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物 (4.70 g, 89%) を得た。

参考例 180

4-(2-ブロモメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル 塩酸塩 (100 mg) を四塩化炭素と炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に溶解し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去後、濾液に *N*-ブロモコハク酸イミド (68 mg)、2,2-アゾイソブチロニトリル (6 mg) を加えて1時間加熱還流した。ジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (41 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.46 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ として

計算値: C, 54.92; H, 3.95; Br, 26.10; N, 4.58.

分析値: C, 54.95; H, 3.96; Br, 25.85; N, 4.33.

参考例 181

4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

参考例 5 6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10.

分析値: C, 71.13; H, 4.82; N, 11.05.

参考例 1 8 2

4-[2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステル 2 塩酸塩

4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル (190 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (190 mg)、濃塩酸 (5滴) を加えて室温にて24時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した淡黄色結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (141 mg, 57%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.21-3.39 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.90-8.18 (8H, m), 8.76 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 257 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 1 8 3

4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]安息香酸
メチル エステル

参考例 1 0 と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 3.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.60 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.96 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.39 (1H, dd, $J = 5.4$ and 1.5 Hz), 7.41 (1H, br s), 7.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.62

(1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 357 ($M + H$)⁺.

参考例 184

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

室温で 2-メトキシカルボニルピラジン (1.00 g) をメタノールに溶解させ 10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加えて2時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン) で精製して6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (880 mg, 86%) を黄色油状物質として得た。

得られた 6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (440 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (594 μ l)、塩化 6-(クロロナフタレン-2-イル) スルホニル (810 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (279 mg, 25%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.32 (4H, s), 3.71 (3H, s), 4.68 (1H, br s), 7.43 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.86-7.94 (3H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.54 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 367 [$(M + H)^+$, Cl³⁵], 369 [$(M + H)^+$, Cl³⁷].

元素分析: C₁₆H₁₅ClN₂O₄Sとして

計算値: C, 52.39; H, 4.12; N, 7.64.

分析値: C, 52.31; H, 4.21; N, 7.55.

参考例 185

1-(4-ブロモベンゾイル)-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

参考例 184 と同様に、6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンを得た後に塩化 4-ブロモベンゾイルと反応させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.20-3.70 (7H, m), 4.71 (1H, br s), 7.16 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.48 (4H, s).

MS (FAB) m/z 325 $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$, 327 $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$.

参考例 186

4-(4-ブロモベンゾイル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

実施例 A-165 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.40-3.90 (7H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.92-7.99 (3H, m), 8.43 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 549 $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$, 551 $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 50.24; H, 3.30; N, 5.10; S, 5.83.

分析値: C, 50.34; H, 3.37; N, 5.05; S, 5.81.

参考例 187

4-[3-(アミノメチル)フェニル]安息香酸 塩酸塩

参考例 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.11 (2H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, br s), 8.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

参考例 188

4-[3-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル]安息香酸

参考例 10 と同様の反応により、標題化合物を得た

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 4.41 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.94 (1H, br s), 7.28-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10-8.23 (2H, m).

参考例 189

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸
エチル エステル

4-ピリジンカルボキシアミドラゾン (1.48 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、ケトマロン酸 ジエチル エステル (1.65 ml) を室温にて滴下後13時間攪拌した。さらに4時間加熱還流後、室温まで冷却して析出した黄色の結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (1.50 g, 56%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.86 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 247 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.88; H, 4.20; N, 22.43.

分析値: C, 52.78; H, 4.36; N, 22.66.

参考例 190

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸

参考例 11 と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ (トリフルオロ酢酸少量含有)) δ 8.31 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.86 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 218 ($M + H$)⁺.

元素分析: $C_9H_6N_4O_3 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 48.74; H, 2.91; N, 25.26.

分析値: C, 48.58; H, 2.87; N, 25.21.

参考例 191

2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン

シールドチューブ中で ビス(3-メトキシカルボニル-2-プロピレニル) ベンジルアミン (104 mg)、およびベンジルアミン (60.0 μ l) をメタノール (5 ml) に溶解し、封管して外温約100~110℃で63時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (123 mg, 88%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.25-2.60 (8H, each m), 3.15-3.85 (12H, m), 7.15-7.30 (10H, m).

MS (FAB) m/z 411 ($M+H$)⁺.

参考例 192

cis-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンと

trans-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン (1.33 g) をメタノール (70 ml)、塩酸 (570 μ l) に溶解し、水酸化パラジウム (149 mg) を加えて、室温にて4時間接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタン (70 ml)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.70 ml) を加えて溶解し、塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル (495

mg) を加えて、氷冷下3時間攪拌した。さらに、塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル (200 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (180 μ l) を加えて、外温約0℃から徐々に室温まで昇温しながら12.5時間攪拌した。反応が終了していないので、さらに塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル (101 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (90 μ l) を加えて外温約0℃から徐々に室温まで昇温しながら4.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、標題化合物のシス体 (226 mg, 15%) およびトランス体 (1.07 g, 73%) をそれぞれ淡黄色アモルファスパウダーとして得た。

cis-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.00-2.10 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.85 (1H, br), 3.20-3.30 (2H, m), 3.69 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

trans-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40-2.60 (5H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.69 (6H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 455 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 457 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 193

trans-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

trans-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (79.7 mg) をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (68.0 μ l)、塩化 4-ブromoベンゾイル (51.0 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 2 ml) を加え、室温で5.5時間攪拌した。水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (113 mg, 98%) を淡黄色アモルファスパウダーとして得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80-2.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.63 (6H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 637 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{79}, \text{Cl}^{35}$], 639 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{79}, \text{Cl}^{37}$ and $\text{Br}^{81}, \text{Cl}^{35}$], 641 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{81}, \text{Cl}^{37}$].

参考例 194

cis-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 193 と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40-2.75 (4H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 3.55-4.00 (2H, m), 3.68 (6H, s), 4.20-4.40 (1H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 637 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{79}, \text{Cl}^{35}$], 639 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{79}, \text{Cl}^{37}$ and $\text{Br}^{81}, \text{Cl}^{35}$], 641 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{Br}^{81}, \text{Cl}^{37}$].

参考例 195

trans-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-35と同様に、*trans*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.5-2.65 (2H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 6.34 (2H, broad s), 6.59 (2H, broad s), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (1H, s).

参考例196

(2-メチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

アルゴン下、ジエチルエーテル (100 ml) を -70°C まで冷却し、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.52M, 14.5 ml) を滴下した。この反応液に4-ブromo-2-メチルピリジンのフリー体を含むジエチルエーテル溶液 (100 ml) を15分かけて滴下し、さらに、塩化トリブチルスズ (5.40 ml) を含むテトラヒドロフラン (10 ml) をゆっくり滴下した。 -70°C で30分間攪拌した後、室温まで昇温して1.5時間攪拌した。水およびアンモニア水を加えて、ジエチルエーテルで分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 29 : 1 \rightarrow 19 : 1) で精製して標題化合物 (3.63 g、無色油状物質) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.99-1.17 (6H, m), 1.22-1.41 (6H, m), 1.50-1.65 (6H, m), 2.52 (3H, s), 7.05-7.21 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.34-8.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z 382 $[(M + H)^+, \text{Sn}^{118}]$, 384 $[(M + H)^+, \text{Sn}^{120}]$.

4-ブromo-2-メチルピリジンのフリー体の調整

4-ブロモ-2-メチルピリジン 塩酸塩 (4.17 g) を炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルで分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、さらにベンゼンを加えて濃縮した。このものをジエチルエーテル (100 ml) に溶解させジエチルエーテル溶液として保存した。

参考例 197

(3-フルオロピリジン-4-イル) トリブチルスズ

アルゴン下、ジイソプロピルアミン (7.03 ml) を含むテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を内温 -20°C まで冷却し、*n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.52M, 32.9 ml) を滴下した。 0°C で1時間攪拌した後、 -70°C まで冷却し3-フルオロピリジン (4.30 ml) を含むテトラヒドロフラン (25 ml) を30分かけて滴下した。 -70°C で5時間攪拌した後、塩化トリブチルスズ (13.5 ml) を含むテトラヒドロフラン (25 ml) をゆっくり滴下し、そのまま2.5時間攪拌した。室温まで昇温してジエチルエーテルおよび水で分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1) で精製して標題化合物 (無色油状物質、18.17 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.06-1.27 (6H, m), 1.28-1.40 (6H, m), 1.43-1.70 (6H, m), 7.25-7.42 (1H, m), 8.30-8.40 (2H, m).

MS (FAB) m/z 386 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Sn}^{118}]$, 388 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Sn}^{120}]$.

参考例 196 と同様に参考例 198～参考例 199 に示す化合物を合成した。

参考例 198

(2,6-ジメチルピリジン-4-イル) トリブチルスズ

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95-1.15 (6H, m), 1.26-1.38 (6H, m), 1.43-1.65 (6H, m), 2.49 (6H, s), 6.97-7.07 (2H, m).

MS (FAB) m/z 396 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Sn}^{118}]$, 398 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Sn}^{120}]$.

参考例 199

(2, 5-ジメチルピリジン-4-イル) トリブチルスズ

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95–1.20 (6H, m), 1.21–1.40 (6H, m), 1.41–1.65 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.13 (1H, s), 8.24 (1H, s).

MS (FAB) m/z 396 $[(M + H)^+, \text{Sn}^{118}]$, 398 $[(M + H)^+, \text{Sn}^{120}]$.

参考例 200

2, 3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

2, 3-ジメチルピリジン (9.50 g) を塩化メチレン (200 ml) に溶解させ、0度まで冷却した。この反応液にメタクロロ過安息香酸 (21.9 g) を加えて室温まで昇温し3日間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで分配した (200 ml)。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (5% メタノール–塩化メチレン) で精製した。残さに石油エーテルを加えて析出した無色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (5.47 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.00–7.08 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 124 $(M + H)^+$.

参考例 201

2, 3-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド

2, 3-ジメチルピリジン *N*-オキシド (3.73 g) を0度で濃硫酸 (10 ml) および発煙硝酸 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、75度で1.5時間、100度で15分間攪拌した。反応液を氷水に放出し水酸化ナトリウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。残さに塩化メチレン (1

ml) およびジエチルエーテル (100 ml) 加え、析出している淡黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (3.31 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.57 (3H, s), 2.58 (3H, s), 7.71 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 169 ($\text{M} + \text{H}^+$).

参考例 202

4-ブロモ-2,3-ジメチルピリジン

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド (3.00 g) を 0 度まで冷却し、この反応液に臭化アセチル (18.0 ml) を加えて 50 度で 20 分間攪拌した。さらに 75 度で 15 分間攪拌し、反応液を氷水に放出し炭酸アンモニウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮し 4-ブロモ-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシドの粗精製物を得た。

このものをクロロホルム (50 ml) に溶解させ 0 度まで冷却し、三臭化リン (5.16 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に放出し炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製して標題化合物 (1.90 g, 57%、淡黄色油状物質) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (EI) m/z 185 (M^+ , Br^{79}), 187 (M^+ , Br^{81}).

参考例 203

(2,3-ジメチルピリジン-4-イル) トリブチルスズ

参考例 196 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01-1.18 (6H, m), 1.27-1.37 (6H,

m), 1.41-1.61 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.07-7.20 (1H, m), 8.19-8.24 (1H, m).

MS (FAB) m/z 396 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 398 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 204

3,5-ジメチルピリジン *N*-オキシド

参考例 200 と同様に標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28 (6H, s), 6.93 (1H, s), 7.92 (2H, s).

MS (FAB) m/z 124 $(M + H)^+$.

参考例 205

3,5-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド

参考例 201 と同様に標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.32 (6H, s), 7.99 (2H, s).

MS (FAB) m/z 169 $(M + H)^+$.

参考例 206

4-ブロモ-3,5-ジメチルピリジン

参考例 202 と同様に標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.38 (6H, s), 8.23 (2H, s).

MS (EI) m/z 185 (M^+, Br^{79}) , 187 (M^+, Br^{81}) .

参考例 196 と同様に参考例 207～参考例 211 に示す化合物を合成した。

参考例 207

(3,5-ジメチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.04-1.21 (6H, m), 1.28-1.37 (6H,

m), 1.41-1.59 (6H, m), 2.34 (6H, s), 8.13-8.18 (2H, m).

MS (FAB) m/z 396 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 398 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 208

(6-メチルピリジン-2-イル)トリブチルスズ

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01-1.18 (6H, m), 1.26-1.37 (6H, m), 1.43-1.63 (6H, m), 2.54 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 382 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 384 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 209

(3-メチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02-1.20 (6H, m), 1.27-1.37 (6H, m), 1.42-1.62 (6H, m), 2.35 (3H, s), 7.22-7.34 (1H, m), 8.28-8.38 (2H, m).

MS (FAB) m/z 382 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 384 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 210

(5-メチルピリジン-2-イル)スズトリブチル

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.88 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02-1.19 (6H, m), 1.27-1.37 (6H, m), 1.43-1.61 (6H, m), 2.29 (3H, s), 7.27-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, s).

MS (FAB) m/z 382 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 384 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 211

(3-メチルピリジン-2-イル)トリブチルスズ

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.87 (9H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.05-1.23 (6H, m), 1.27-1.38 (6H, m), 1.46-1.60 (6H, m), 2.36 (3H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 7.8$ and 4.9 Hz), 7.33

(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 382 $[(M + H)^+, Sn^{118}]$, 384 $[(M + H)^+, Sn^{120}]$.

参考例 2 1 2

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-オン
 ピペリジン-4-オン (一塩酸一水和物, 1.54 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (3.48 ml)、塩化 6-クロロベンゾ[*b*]チオフェン-2-スルホニル (2.68 g) を加え、室温で3日間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、一規定塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : 塩化メチレン = 3 : 1) で精製し、ヘキサンで洗浄して標題化合物 (無色プリズム晶, 1.92 g) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.59 (4H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.55 (4H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 330 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 332 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

参考例 2 1 3

4-(4-ブロモベンジリデン)-1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン

4-ブロモベンジル トリフェニルホスホニウムブロミド (512 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合溶媒に溶解させた。この反応液を0度まで冷却し、水素化ナトリウム (60%油性, 40 mg) および 1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-オン (297 mg) を順次加えて室温で16時間、50度で9時間攪拌した。飽和食塩水および酢酸エチルを加えて分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (無

色粉末、133 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.57 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.16 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.28 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40–7.45 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

参考例 2 1 4

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン

6-ブロモベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (14 g) と銅粉末 (874 mg) をキノリン (45 ml) に加え、油温 220°C で 2 時間加熱攪拌した。放冷後エーテルを加え、銅粉末をろ去した。濾液を 1 規定塩酸水溶液で洗浄し、次に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、淡黄色固体として標題化合物 (5.56 g) を得た。また、原料 (3.15 g) を回収した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

MS (EI) m/z 214 [M^+ , ^{81}Br], 212 [M^+ , ^{79}Br].

参考例 2 1 5

6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チオフェン

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン (2.13 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (787 mg)、トリエチルアミン (40 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、トリメチルシリルアセチレン (1.47 g)、酢酸パラジウム (225 mg) を加え、5 時間還流した。放冷後、塩化メチレン (150 ml) で

希釈し、水（2回）、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみ）で精製し、標題化合物（1.38 g）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.27 (9H, s), 7.30 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (1H, s).

MS (EI) m/z 230 M^+ .

参考例 2 1 6

塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニル

6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チオフェン (408 mg) を乾燥ジエチルエーテル (10 ml) に溶解させた。 -78°C に冷却し、*tert*-ブチルリチウム (1.54 モル *n*-ペンタン溶液, 1.15 ml) を滴下し、30分かけて 0°C まで昇温して、さらに1時間攪拌した。ここで再び溶液を -78°C に冷却し、亜硫酸ガスを導入した。1時間かけて室温まで昇温後、1時間攪拌した。溶解している未反応の亜硫酸ガスを充分揮発させた後、溶媒を減圧下で留去した。ヘキサン (20 ml) を加え、不溶の沈殿をろ取し、ヘキサンで洗った。これを塩化メチレン (10 ml) に溶かし 0°C に冷却した後、*N*-クロロこはく酸イミド (248 mg) を加え30分攪拌し、室温まで昇温してさらに1時間攪拌した。水を加えて分液後、水層を塩化メチレン (10 ml で5回) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体として標題化合物 (498 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.28 (9H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, s).

MS (EI) m/z 328 M^+ .

参考例 2 1 7

1-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル-3]-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン (437mg) をメタノール (15 ml) に溶かし、水酸化パラジウム (22 mg)、濃塩酸 (0.22 ml) を加え、水素ガスを導入して (1気圧)、室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.9 ml) を加えた後、パラジウムを濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩化メチレンに溶かし、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (399 mg) を氷冷下にて加え、室温に戻してから20時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し (2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) で精製した。淡黄色の固体として標題化合物 (462 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.28 (9H, s), 1.52 (1H, br s), 2.57-2.66 (2H, m), 2.80, 2.79 (total 3H, each s), 2.97 (1H, dt, $J = 3.3, 11.5$ Hz), 3.09 (1H, dt, $J = 13.2, 3.1$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 11.7, 0.98$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz), 6.56-6.57 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 8.3, 0.98$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, s).

MS (FAB) m/z 436 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 2 1 8

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-ブロモピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

参考例 3 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 3.35-3.37 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.77-3.79 (2H, m), 8.87 (2H, s).

MS (FAB) m/z 373 $[(M + H)^+, ^{81}\text{Br}]$, 371 $[(M + H)^+, ^{79}\text{Br}]$.

参考例 2 1 9

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[[5-(4-ピリジル)-ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

ジメトキシエタン (60 ml) とメタノール (120 ml) の混合溶媒に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (2.97 g)、(ピリジン-4-イル)ボロン酸 (1.48 g)、フッ化セシウム (4.25 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (924 mg) を加え、アルゴン置換した後、19時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトフラフィー (サイズD、メタノール：塩化メチレン=1 : 9) で精製し、無色固体として標題化合物 (1.31 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.40-3.44 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.59 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.54 (2H, dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz), 8.81 (2H, dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz), 9.07 (2H, s).

MS (FAB) m/z 369 M^+ .

参考例 2 2 0

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (5.03 g) のエタノール溶液 (50 ml) に飽和塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加え、30分間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、塩化メチレン溶液 (200 ml) とした。これに室温で、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (7.64 g)、およびトリエチルアミン (9.5 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：５０）に付すことにより、標題化合物（４．９７ ｇ）を無色油状物質として得た。

MS (FAB) m/z 512 [(M + H)⁺, C1³⁵], 514 [(M + H)⁺, C1³⁷].

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.15-2.30 (1H, br), 2.34-2.49 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 2.90-3.22 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71-3.77 (2H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 9.3 Hz).

参考例 2 2 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (2.00 g) のエタノール溶液 (250 ml) に、室温でジ-*tert*-ブチルジカルボナート (3.91 g) を加え17時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮してジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルにより洗浄した後、減圧乾燥することにより、標題化合物 (2.01 g) を無色の結晶として得た。

MS (FAB) m/z 612 [(M + H)⁺, C1³⁵], 614 [(M + H)⁺, C1³⁷].

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.07-3.27 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.67-3.77 (2H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.03 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 9.3 Hz).

参考例 2 2 2

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-

[[(モルホリン-4-イル)]カルボニル]メチル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (1.0 g) の 1,4-ジオキサン溶液 (100 ml) に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.9 ml) を加え、80 °Cに加熱し6時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を減圧乾燥後、塩化メチレン溶液 (150 ml) とした。これに室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.24 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.41 g)、モルホリン (0.16 g)、および*N*-メチルモルホリン (0.41 g) を加え、室温で12時間攪拌した。蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：50) に付することにより、標題化合物 (0.71 g) を無色固体として得た。

¹H-NMR (MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 3.34-3.84 (12H, m), 3.91-4.12 (1H, m), 4.49-4.64 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 527 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 529 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

参考例 2 2 3

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (800 mg) の 1,4-ジオキサン溶液 (100 ml) に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.9

ml) を加え、80 °Cに加熱し13時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水と塩化メチレンを加え、塩化メチレンで水層を4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を終夜減圧乾燥後、*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) とした。これに室温でジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (856 mg, 3.92 mmol)、ピリジン (259 mg)、および炭酸水素アンモニウム (233 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。これを減圧下溶媒留去し、残滓を塩化メチレンに溶解させ、ヘキサン、ジエチルエーテルを加え、固化させた。これをろ取してヘキサンで洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物 (502 mg) を無色固体として得た。

MS (FAB) m/z 457 [(M + H)⁺, C1³⁵], 459 [(M + H)⁺, C1³⁷].

¹H-NMR (MHz, CDCl₃) δ 0.88 (1H, t, J = 6.4 Hz), 1.24-1.33 (1H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.32-2.59 (2H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.69-3.88 (1H, m), 3.91-4.16 (1H, m), 4.35-4.82 (1H, m), 5.91-6.60 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, s).

参考例 2 2 4

1,4-ジベンジル-2-エテニルピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン (6.76 g) の塩化メチレン溶液 (250 ml) を-78 °Cに冷却後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/l ヘキサン溶液 39.90 ml) を滴下し、-78 °Cで2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム (8.07 g) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を-78 °Cに冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.52モル ヘキサン溶液 13.14 ml) を滴下し、-78 °Cで2時間攪拌した。

これに先程の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。-78 °Cから0 °Cまで4時間攪拌しながら昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。ジエチルエーテルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：50）に付し、標題化合物（3.22 g）を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI) m/z 292 M^+ .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.07-2.22 (3H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.07 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.43-3.56 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.15-5.32 (2H, m), 5.77-5.88 (1H, m), 7.20-7.33 (10H, m).

参考例 2 2 5

2-エチルピペラジン 塩酸塩

1,4-ジベンジル-2-エテニルピペラジン (10.9 g) のエタノール溶液 (600 ml) に、室温で濃塩酸 (6 ml) と水酸化パラジウム (1.1 g) を加え、1気圧の水素気流下で12時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ジエチルエーテルから固体とし、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色固体の標題化合物 (6.516 g) を得た。

MS (EI) m/z 114 M^+ .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.56-1.79 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.15-3.54 (6H, m), 9.75 (4H, br).

参考例 2 2 6

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(エチル) ピペラジン.

2-エチルピペラジン塩酸塩 (5.00 g) の塩化メチレン溶液 (700 ml) に、塩化5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (7.14 g) およびトリエチルアミン (11.16 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=1：100)に付し、標題化合物 (5.86 g) を淡黄色油状物として得た。

MS (E I) m/z 468 (M^+ , Cl^{35}), 470 (M^+ , Cl^{37}).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.56-2.74 (1H, m), 2.87-3.07 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

参考例 2 2 7

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン (3.78 g) の1,4-ジオキサン溶液 (200 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (16 ml) を加え、80 °Cで11.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：100) に付し、テトラヒドロフラン-ジエチルエーテルから結晶化し、針状晶の標題化合物 (2.54 g) を得た。

1H -NMR (MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.25-1.42 (2H, m), 2.09 (1H, t, $J = 1.3$ Hz), 2.47 (1H, dt, $J = 2.9, 11.2$ Hz), 2.63-2.72 (1H, m), 2.92 (1H, dt, $J = 2.9, 17.2$ Hz), 3.00-3.07 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 6.95 (1H, s),

7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.98 (1H, br).

参考例 228

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン (2.54 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキソ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファイト (4.84 g)、5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (1.83 g)、およびトリエチルアミン (1.40 ml) を加え、室温で12時間攪拌した。蒸留水を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 100) に付し、塩化メチレンより結晶化し、ジエチルエーテルで洗浄する事により、標題化合物 (3.18 g) を無色の固体として得た。

MS (FAB) $m/z = 512$ (M^+), 514 [$(M + 2)^+$], 516 [$(M + 4)^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (MHz, CDCl_3) δ 0.83 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.03 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.74-2.02 (2H, m), 2.48-2.70 (2H, m), 3.16-3.25 (0.5H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.58 (0.5H, m), 3.67 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.79-3.92 (1H, m), 4.65-4.70 (0.5H, m), 4.78-4.85 (0.5H, m), 6.94 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.83 (2H, s).

参考例 229

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

2-エチルピペラジン塩酸塩 (307 mg) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、塩化(6-

クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル (438 mg) およびトリエチルアミン (498 mg) を加え、室温で26時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:20) に付し、標題化合物 (255 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z 345 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 347 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.95 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.24-1.46 (2H, m), 2.16 (1H, t, $J = 10.7$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 2.9, 11.2$ Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 2.95 (1H, dt, $J = 2.9, 11.2$ Hz), 3.04-3.10 (1H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (1H, s).

参考例 230

1-[5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-2-エチルピペラジン.

アルゴン雰囲気下で、5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (455 mg) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.15 ml) を加え氷冷した。これに塩化オキサリル (564 mg) を加え、そのまま氷冷下30分間攪拌した。この溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (2.7 ml) と共に、氷冷した1-[6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-3-エチルピペラジン (255 mg) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に加え、続けて0 °Cで1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、蒸留水を加え、水層を塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:100) に付し、標題化合物 (308 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB) m/z = 529 (M^+), 531 [$(M + 2)^+$], 533 [$(M + 4)^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.84 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.05 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.17-2.03 (0.5H, m), 1.76-2.04 (2H, m), 2.55-2.77 (2.5H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.40-3.62 (1.5H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.65-4.70 (0.5H, m), 4.80-4.87 (0.5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, br), 8.83 (2H, s).

参考例 2 3 1

1, 4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (19.57 g) の塩化メチレン溶液 (400 ml) を -78°C に冷却後、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (0.95 モル ヘキサン溶液 121.7 ml) を滴下し、 -78°C で 2.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を 3 回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウム (25.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) を -78°C に冷却後、 n -ブチルリチウム (1.53 モル ヘキサン溶液 37.8 ml) を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。上述の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。 -78°C 徐々に昇温し、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルを加え、水層を 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20) に付し、標題化合物 (6.0 g) を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI) m/z 320 M^+ .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (3H, s), 0.91 (3H, s), 2.00 (1H, t, J = 10.7 Hz), 2.04-2.21 (2H, m), 2.64-2.72 (3H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m),

4.06 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16-7.45 (10H, m).

参考例 2 3 2

2-(2-メチルプロピル) ピペラジン 塩酸塩

1,4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン (5.2 g) のエタノール溶液 (300 ml) に、室温で濃塩酸 (3 ml) と水酸化パラジウム (683 mg) を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶させ、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色の固体として標題化合物 (2.95 g) を得た。

MS (EI) m/z 143 M^+ .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.86-1.30 (1H, m), 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.10-3.47 (7H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

参考例 2 3 3

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン

2-(2-メチルプロピル) ピペラジン塩酸塩 (1.50 g) の塩化メチレン溶液 (150 ml) に、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (2.72 g) およびトリエチルアミン (2.91 ml) を加え、室温で13時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 20) に付し、標題化合物 (2.69 g) を褐色油状物として得た。

MS (FAB) m/z 496 $[(M + H)^+]$, 498 $[(M + H)^+]$, 498 $[(M + H)^+]$, 498 $[(M + H)^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.50-1.52 (1H, m), 2.70-2.79 (1H,

m), 2.90-3.12 (3H, m), 3.55-3.83 (3H, m), 5.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.35-7.48 (4H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

参考例 2 3 4

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン (2.57 g) の1,4-ジオキサン-蒸留水混合溶液 (100-10 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml) を加え、80 °Cで3日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止した後、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 50) に付し、標題化合物 (0.93 g) を褐色油状物として得た。

MS (FAB) m/z 356 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 358 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 0.78-1.30 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.63-1.80 (1H, m), 2.39-2.55 (1H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.48-3.70 (3H, m), 4.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.72 (1H, br).

参考例 2 3 5

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-メチルプロピル) ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン (0.91 g) の N,N -ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) に、ベンゾトリアゾ

ール-1-イル-オキソ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファイト (1.60 g)、5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (0.63 g)、およびトリエチルアミン (0.39 g) を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。これに蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 100) に付し、エタノール-ジエチルエーテルより結晶化する事により、褐色結晶として標題化合物 (0.47 g) を得た。

MS (FAB) m/z = 538 (M^+), 540 [$(M + 2)^+$], 542 [$(M + 4)^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.70-1.28 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.53-2.90 (2H, m), 3.34-3.48 (0.5H, m), 3.53-3.62 (0.5H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.83-3.97 (0.5H, m), 4.54-4.66 (0.5H, m), 5.64 (1H, br), 6.95 (1H, br), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (2H, br).

参考例 236

3-(5-チアゾリル)ピリジン

3-ブロモピリジン (805 μl) 及び (5-チアゾリル)トリメチルスズ (2.07 g) のベンゼン (80 ml) 溶液に、室温にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (470 mg) を加え、終夜、加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、水層を酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (1.68 g, 純度 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.37 (1H, dd, $J = 7.3, 4.9$ Hz), 7.88 (1H, dt, $J = 7.3, 1.5$

Hz), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.85 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

参考例 237

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-ブロモ-2-メチルピリジン (1.65 g) 及び (5-チアゾリル)トリメチルスズ (1.56 g) のベンゼン (80 ml) 溶液に、室温にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (470 mg) を加え、14時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル = 4:1 → 1:1) を用いて精製し、無色固体として2-メチル-4-(5-チアゾリル)ピリジンを得た。これをジエチルエーテル (30 ml) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-78 °Cにて*n*-ブチルリチウム (1.52規定ヘキサン溶液, 4.35 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、30分後徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、無色固体として5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸リチウムの残渣を得た。この残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (945 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (1.34 g) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (800 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (800 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン = 6:1) で精製し、無色

透明カラメル状物質として標題化合物 (810 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.63 (3H, s), 3.57 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.79 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.30 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.35 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 389 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 333 ($\text{M} + \text{H} - \text{isobutene}$) $^+$, 289 ($\text{M} + \text{H} - \text{Boc}$) $^+$.

参考例 238

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-ブロモピリジン塩酸塩 (3.76 g) にジエチルエーテル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、4-ブロモピリジンのジエチルエーテル溶液を得た。この溶液に、(5-チアゾリル)トリメチルスズ (4.00 g)、ベンゼン (150 ml) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (950 mg) を加え、12時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 50 ml) 及び塩化メチレン (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 5 : 1 \rightarrow 2 : 1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として4-(5-チアゾリル)ピリジンを得た。これをジエチルエーテル (80 ml) に溶解し、 -78°C にて*n*-ブチルリチウム (1.52規定ヘキサン溶液, 11.5 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、10分後徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、無色固体として5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸リチウムの残渣を得た。この残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (3.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (2.40 g) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ

ミド (3.40 g) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (2000 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (1000 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を塩化メチレン-ヘキサン系で再沈殿し、淡茶色粉末として標題化合物 (3.00 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.57 (4H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.49 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.69 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).
MS (FAB) m/z 375 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 319 ($\text{M} + \text{H} - \text{isobutene}$) $^+$, 275 ($\text{M} + \text{H} - \text{Boc}$) $^+$.

参考例 239

5-(ピリジン-4-イル)チアゾール

4-ブロモピリジン 塩酸塩 (389 mg) を 3M 炭酸カリウム水溶液に懸濁させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをベンゼン (20 ml) に溶解させ、5-トリメチルスタニルチアゾール (496 mg) (*Synthesis*, 1986, 757) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (116 mg) を加え、アルゴン気流下で48時間過熱還流させた。反応液を減圧下濃縮させ、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、標題化合物 (293 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.47 (2H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.65 (2H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz), 8.89 (1H, s).

MS (FAB) m/z 163 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 240

5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

5-(ピリジン-4-イル)チアゾール (290 mg) をジエチルエーテル (20 ml) に溶解させ、-78 °Cでn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.54 M, 1.20 ml) を滴下し10分攪拌させた。反応液に-78 °Cで炭酸ガスを15分吹き込んだのち、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (409 mg) を淡褐色泡状固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) d 7.66 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.37 (1H, s), 8.59 (2H, d, J = 5.4 Hz), .

MS (FD) m/z 213 (M+Li+H) $^+$.

参考例 2 4 1

5-(ピリジン-2-イル)チアゾール

参考例 2 3 9 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) d 7.22 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.84 (1H, s).

MS (FAB) m/z 163 (M+H) $^+$.

参考例 2 4 2

5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 2 4 0 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) d 7.31 (1H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.4 Hz).

参考例 2 4 3

塩化 (5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル

コウジ酸 (5.00 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解させ、*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.03 ml)、塩化チオニル (3.08 ml) を氷冷下に加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをテトラヒドロフラン (600 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (19.51 ml)、*N,N*-ジメチルアミノピリジン (0.20 g) 塩化 *tert*-ブチルジメチルシリル (7.95 g) を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.3規定 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) により精製し、標題化合物 (6.10 g) を淡褐色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.30 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.67 (1H, s).

MS (FAB) m/z 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 2 4 4

[(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル] アミン

塩化 (5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル (2.00 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、アジ化ナトリウム (1.00 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをメタノール (100 ml) に溶解させ、10 % パラジウム炭素 (50% wet w/w, 800 mg) を加え常圧水素気流下で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (290 mg) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.68 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 2 4 5

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[*N*[(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 5 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.15 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30 (9H, br s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.56-2.71 (1H, m), 3.19-3.46 (1H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.77-3.94 (1H, m), 4.03-4.32 (3H, m), 4.50-4.69 (1H, m), 6.22 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.66 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 681 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, C^{135}], 683 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, C^{137}].

参考例 2 4 6

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[*N*[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[*N*[(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (570 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (8.37 ml) を加え、室温で15分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 3) に

より精製し、 標題化合物 (475 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (9H, br s), 2.30-2.86 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.80-3.94 (1H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 4.51-4.69 (1H, m), 6.23 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.68 (1H, br s), 12.44 (1H, br s)

MS (FAB) m/z 567 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 569 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 2 4 7

2-[*N*-(5-アセトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[*N*-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン (411 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解させ、無水酢酸 (0.075 ml) トリエチルアミン (0.11 ml) を加え、室温で15分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 50 : 5) により精製し、 標題化合物 (256 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (9H, br s), 2.25 (3H, s), 2.31-2.70 (2H, m), 3.00 (1H, br s), 3.63 (1H, br s), 3.86 (1H, br s), 4.01-4.33 (3H, m), 4.52-4.70 (1H, m), 6.30 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 609 [(M+H)⁺, C1³⁵], 611 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 4 8

3-[*N*-[(5-アセトキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

2-[*N*-[(5-アセトキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを塩化メチレン中 (5 ml)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) と処理し、減圧下に乾固することにより標題化合物 (224 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.26 (3H, s), 2.57-2.72 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.39 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.65 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.03-4.09 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.34-4.42 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.50 (1H, s), 9.42 (1H, br s), 12.57 (1H, s).

MS (FAB) m/z 509 [(M+H)⁺, C1³⁵], 511 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 4 9

N-[[1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]アセチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[(カルボキシ)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (772 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (820 mg) を加え1時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンアミド (322 mg)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.50 ml) を加え、一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに1規定塩酸水溶液を加えた。上ずみ液を除去後、沈殿物を水で洗い乾燥させ無色泡状物質を得た。このものを塩化メチレン (10 ml) に溶解さ

せたのち、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で10 分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿をろ取し、標題化合物 (863 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.53-2.74 (3H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.50 (2H, m), 3.61-3.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.58 (1H, s).

MS (FAB) m/z 435 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 437 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 250

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン

2-エトキシカルボニルピペラジン 酢酸塩 (2.08 g) を塩化メチレン (200 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (3.63 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に塩化 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (2.00 g) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を2時間かけてゆっくり滴下させた。反応液を室温で30分攪拌させたのち、ジ *tert*-ブチルジカルボナート (3.27g) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに酢酸エチルを加え、1規定 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1) により精製し、標題化合物 (2.26 g) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.49 (9H, m), 2.52 (1H, td, $J = 11.7, 3.4$ Hz), 2.66-2.77 (1H, m), 3.20-3.42 (1H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.87-4.08 (1H, m), 4.17-4.40 (1H, m), 4.68 (1/2H, br s), 4.87 (1/2H, br s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 489 [(M+H)⁺, C1³⁵], 491 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 5 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン -2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル) ピペラジン (2.25 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、エタノール (20 ml)、3規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え室温で3 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに1規定 塩酸水溶液を加えpH 1 ~ 2に調製したのち、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去し析出した固体をろ取りし標題化合物 (2.17 g) を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.54 (1H, dt, $J = 11.7, 3.4$ Hz), 2.69-2.79 (1H, m), 3.20-3.44 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.89-4.12 (1H, m), 4.30-4.41 (1H, m), 4.78 (1/2H, br s), 4.98 (1/2H, br s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 461 [(M+H)⁺, C1³⁵], 463 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 5 2

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N*-メチル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸 (691 mg)、*N*-メチルアミン塩酸塩 (111 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (230 mg)、塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (345 mg) を*N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、 トリエチルアミン (0.23 ml) を加えたのち室温で一晩攪

拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 1) により精製し淡黄色泡状物質を得た。このものを飽和塩酸/エタノール溶液 (10 ml) に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取し標題化合物 (468 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.67 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.77 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.87 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.70 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 374 [(M+H) $^+$, C1 35], 376 [(M+H) $^+$, C1 37].

参考例 253

(ピペラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン (942 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.40 ml) を加えたのち、プロモ酢酸エチルエステル (1.13 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、無色泡状物質を得た。飽和塩酸-エタノール溶液 (10 ml) に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取し標題化合物 (841 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.36 (8H, br s), 4.08 (2H, br s), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 9.73 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 173 (M+H)⁺.

参考例 2 5 2 と同様に参考例 2 5 4～参考例 2 5 5 に示す化合物を合成した。

参考例 2 5 4

[4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン -1-イル] 酢酸エチルエステル 塩酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.26 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.51-2.78 (1H, m), 2.90-4.32 (17H, m), 4.79 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 509 [(M+H)⁺, C1³⁵], 511 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 5 5

5-[[[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.53-2.68 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 4.65-4.68 (2H, m), 7.76 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.30-8.34 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.51-9.59 (1H, m).

MS (FAB) m/z 435 [(M+H)⁺, C1³⁵], 437 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 2 5 6

[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 ヒドラジンアミド

1-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン -2-イル] 酢酸 (1.11 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解さ

せ、 -20°C でで N -メチルモルホリン (0.26 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.31 ml) を順次滴下した。 -20°C で10分間攪拌したのち、ヒドラジン水和物 (690 ml) 加えた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを酢酸エチルに溶解させ、1規定 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水でそれぞれ一回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン：メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 1] により精製し、標題化合物 (513 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (9H, s), 2.14-2.38 (3H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.16 (2H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 9.08 (1H, s).
MS (FAB) m/z 483 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, C^{135} , 485 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, C^{137} .

参考例 257

2-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] メチル]-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール トリフルオロ酢酸塩

[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 ヒドラジンアミド (505 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (102 mg)、トリエチルアミン (0.14 ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、1規定 塩酸水溶液で1回、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものを塩化メチレン (2 ml) に溶解させたのちトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え室温で1分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗浄し析出した沈殿物をろ取し、標

題化合物 (412 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.60–2.79 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 16.1, 6.8$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.55 (1H, s), 12.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 409 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C1}^{35}]$, 411 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 258

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシルエチル)ピペラジン

1-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]酢酸 (2.00 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、 -20°C で *N*-メチルモルホリン (0.51 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.64 ml) を順次滴下した。 -20°C で10分間攪拌したのち、水素化ホウ素ナトリウム (483 mg)、メタノール (20 ml) を順次加え10分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを酢酸エチルに溶解させ、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ一回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 3) により精製し、標題化合物 (1.75 g) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 1.72–1.85 (1H, m), 2.08–2.18 (1H, m), 2.33 (1H, dt, $J = 11.7, 3.4$ Hz), 2.50–2.59 (1H, m), 3.07 (1H, dt, $J = 3.4, 12.7$ Hz), 3.25–3.42 (1H, m), 3.60–3.78 (3H, m), 3.90–3.98 (1H, m), 4.37–4.44 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88–7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 455 [(M+H)⁺, C1³⁵], 457 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 259

2-(2-ブromoエチル)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.00 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解させ、四臭化炭素 (1.46 g)、トリフェニルホスフィン (1.15 g) を加え室温で30分攪拌させた。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えたのち、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン:酢酸エチル = 10:1~6:1]により精製し、標題化合物 (990 mg) を無色泡状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 2.20-2.41 (3H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 3.04-3.15 (1H, m), 3.43 (1H, br s), 3.68 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.95-4.15 (1H, m), 4.46 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 518 [(M+H)⁺, C1³⁵], 520 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 260

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

2-(2-ブromoエチル)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (980 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、シアン化ナトリウム (102 mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄し

た。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (842 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.21-2.44 (4H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 3.13 (1H, br s), 3.68 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.09 (1H, br s), 4.38 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 464 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 466 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 261

5-[2-[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] エチル] テトラゾール

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン (529 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解させ、塩化アンモニウム (588 mg)、アジ化ナトリウム (741 mg) を加え 100 °C で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 50 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものを、塩化メチレン (5 ml) に溶解させたのちトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え室温で 1 分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄、ろ取し、標題化合物 (141 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.95-2.08 (2H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.98-3.22 (3H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 3.62-3.88 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.56 (1H, s).

MS (FAB) m/z 407 $[(M+H)^+, C^{135}]$, 409 $[(M+H)^+, C^{137}]$.

実施例 A-4 と同様に参考例 2 6 2 ~ 参考例 2 6 3 に示す化合物を合成した。

参考例 2 6 2

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-
[(*N*-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (9H, s), 2.34-2.45 (1H, br), 2.50-2.63 (1H, br),
2.63-2.80 (2H, br), 2.83 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.98-3.10 (1H, m), 3.65-4.15
(3H, br), 4.62 (1H, br s), 6.05-6.25 (1H, br), 6.97 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.29
(1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.7$
Hz).

MS (FAB) m/z 471 $[(M+H)^+, C^{135}]$, 473 $[(M+H)^+, C^{137}]$

参考例 2 6 3

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-
[[*N*-(テトラヒドロフルフリル)カルバモイル]メチル]ピペラジン

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.85-2.10 (3H, m),
2.25-2.35 (1H, br), 2.50-2.85 (3H, br), 2.89-3.20 (2H, m), 3.25-3.50 (1H,
br), 3.55-4.17 (6H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, br s), 6.90-6.97 (1H, m),
7.21-7.38 (2H, m), 7.60-7.68 (1H, m).

MS (FAB) m/z 541 $[(M+H)^+, C^{135}]$, 543 $[(M+H)^+, C^{137}]$

参考例 2 6 4

1,4-ジベンジル-2-(2-ホルミルメチル)ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (620 mg) を塩化メチレン
(30 mL) に溶解した。氷冷下、4-メチルモルホリン *N*-オキシド (281 mg)、過ル

テニウム酸 テトラプロピルアンモニウム (141 mg) を加え10分後に室温に戻し攪拌した。18時間後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (360 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.33-2.82 (8H, m), 3.13 (1H, brs), 3.34 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.48 (2H, ABq, $J = 13.2$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.29 (10H, m), 9.81 (1H, s).

MS (FAB) m/z 309 $[(M + H)^+]$.

参考例 2 6 5

1, 4-ジベンジル-2-[2-(1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(ホルミルメチル) ピペラジン (600 mg) と、ピペリジン (200 mg) をメタノール (10 mL) に溶解した。そのまま30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール (10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (147 mg) を加え攪拌した。5時間後、溶媒を減圧下溜去後クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1 \rightarrow 5 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (640 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.85 (2H, m), 2.22-2.70 (13H, m), 3.22 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.46 (2H, ABq, $J = 13.0$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB) m/z 378 $[(M + H)^+]$.

参考例 2 6 6

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-[2-(1-

ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-[2-(1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン (740 mg) と10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加え酢酸 (5.0 ml) に溶解し、1気圧の水素気流下撈拌した。20時間後、パラジウムを濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (595 mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (765 mg) を90分で滴下し室温で撈拌を続けた。19時間後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール : イソプロピルアミン = 500 : 75 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (335 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.46-1.86 (8H, m), 2.50-3.19 (11H, m), 3.74 (2H, m), 7.13-7.57 (6H, m), 7.99 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 551 $[(M + H)^+]$.

参考例 2 6 7

1, 4-ジベンジル-2-[2-(2-メトキシエチル) アミノエチル] ピペラジン

参考例 2 6 5 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.84 (2H, m), 2.22 (3H, m), 2.51-2.81 (8H, m), 3.23 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.41-3.52 (4H, m), 4.02 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB) m/z 368 $(M + H)^+$.

参考例 2 6 8

2-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1, 4-

ジベンジル-ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-[2-[(2-メトキシエチル) アミノ] エチル] ピペラジン (540 mg) と、ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (353 mg) を加え塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (223 mg) を加え3日間攪拌した。反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (610 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.21 (3H, m), 2.53 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.22-3.52 (9H, m), 3.29 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB) m/z 468 $[(M + H)^+]$.

参考例 269

3-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)- (2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1, 4-ジベンジル-ピペラジン (610 mg) と10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加えメタノール (10 mL) に溶解し、1気圧の水素気流下攪拌した。3日後、パラジウムを濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (390 mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (503 mg) を30分で滴下し室温で攪拌を続けた。22時間後クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 25 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (490 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.46-3.76 (15H, m), 3.31 (3H, s), 7.21-

7.56 (6H, m), 8.01 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

MS (FAB) m/z 641 $[(M + H)^+]$.

参考例 270

エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート

室温で、オキシ塩化リン (3 ml) に エチル 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (246 mg) を一度に加えて、5 分間攪拌した後、90℃まで昇温し6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残さに氷水および炭酸水素ナトリウム水溶液、ジエチルエーテルを順次加えて分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過で除去した。得られた濾液にジオキサン (50 ml) を加えて0℃まで冷却し、ヒドラジン ー水和物 (146 μ l) を加えて1分間攪拌した。溶媒を留去し、残さに水を加えて析出した淡黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (52 mg) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.41 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.32 (2H, br), 8.35 (2H, br s), 8.81 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 9.61 (1H, br).

MS (FAB) m/z 261 $(M + H)^+$.

参考例 271

エチル 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート.

エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (50 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、酸化水銀 (II) (98 mg) を加えて9時間加熱還流した。反応終了後、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を濃縮して酢酸エチルと水で分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮して粗精製物の標題化合物 (23 mg, 淡黄色粉末) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.61 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 8.45

(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.89 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 9.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z 231 ($M + H$)⁺.

参考例 272

エチル ブロモ (ピリジン-4-イル) アセテート 塩酸塩.

室温で エチル ピリジン-4-イルアセテート (5.00 g) を酢酸 (100 ml) に溶解させ、臭化水素飽和酢酸溶液 (50 ml) を加えた。この反応液に臭素 (1.56 ml) をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌した後、濃縮しアセトンを加えて無色粉末を濾取、乾燥した。このものを酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、1規定塩酸 (エタノール性) を加えて酸性にして濃縮し標題化合物 (無色粉末、2.68 g) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.15-4.30 (2H, m), 6.28-6.29 (1H, m), 8.01 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.92 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 244 [$(M + H)^+$, Br⁷⁹], 246 [$(M + H)^+$, Br⁸¹].

参考例 273

エチル (ピリジン-4-イル) グリオキシレート 水和物

室温でエチル ブロモ (ピリジン-4-イル) アセテート 塩酸塩 (2.05 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、アジ化ナトリウム (1.43 g) を加えて30分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、不溶物を濾過で除去し、濾液を濃縮した。残さをジエチルエーテルと飽和食塩水で抽出し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。塩化メチレンで結晶化させ、標題化合物 (黄色粉末、300 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.05 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.22 (2H, s), 7.48 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.56 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (EI) m/z 198 ($M + 18$)⁺, 179 M ⁺.

参考例 274

エチル 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-カルボキシレート

0℃で エチル チオオキサメート (172 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、ヒドラジーン水和物 (63 μ l) を加えて、発生する気体を吸引しながら30分間攪拌した。この反応液に、エチル (ピリジン-4-イル) グリオキシレート 水和物 (254 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、濃縮し析出してきた黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (140 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.42 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.74 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 247 ($M + H$)⁺.

参考例 275

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-カルボン酸

参考例 11 と同様に標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO- d_6 with one drop of TFA) δ 8.65 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.88 (1H, s), 9.00 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

参考例 276

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン

塩化 4-ブロモベンゼンスルホニル (3.00 g) 及び1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン (2.40 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に室温にてジイソプロピルエチルアミン (4.00 ml) を加えた。室温にて30分間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) を用いて精製後、ヘキサン-塩化メチレン系で再沈殿を行い、無色固体として標題化合物 (4.47 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 2.97 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.51 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 405 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Br^{79}], 407 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Br^{81}], 349 [$(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene})^+$, Br^{79}], 351 [$(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene})^+$, Br^{81}], 305 [$(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene} - \text{CO}_2)^+$, Br^{79}], 307 [$(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene} - \text{CO}_2)^+$, Br^{81}].

参考例 277

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホニル]ピペラジン

1-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、室温にてジエチル(ピリジン-4-イル)ホウ素 (470 mg)、臭化テトラブチルアンモニウム (480 mg)、水酸化カリウム (625 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (285 mg)、及び水 (800 μl) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び水 (100 ml) を加え、分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (540 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 3.04 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.54 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.74 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

参考例 278

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン

2-(2-メチルプロピル)ピペラジン 塩酸塩 (353 mg) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、塩化 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (438 mg) およびトリエチルアミン (498 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:100)に付し、標題化合物 (363 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.78-0.94 (0.5H, m), 1.16-1.34 (0.5H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.24 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.55 (1H, dt, $J = 3.4, 11.2$ Hz), 2.92-3.08 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB $^+$) m/z 383 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 385 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

参考例 279

1-[(5-ブromoピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン (2.55 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) に、ブromo-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (607 mg, 1.17 mmol)、(4-ブromoピリミジン-2-イル)カルボン酸 (237 mg)、およびトリエチルアミン (118 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。これに蒸留水、塩化メチレンを加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：100）に付し、酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化する事により、褐色結晶として標題化合物（326 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MHz , CDCl_3) δ 0.70-1.07 (1H, m), 1.20-1.32 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.56-2.97 (2H, m), 3.36-3.66 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 3.85-3.94 (0.5H, m), 4.57-5.03 (0.5H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, br), 8.58-8.72 (2H, m).

MS (FAB) $m/z = 555$ (M^+), 557 [$(\text{M}+2)^+$], 559 [$(\text{M}+4)^+$].

参考例 280

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン

2,2-ジメチルピペラジン (460 mg, 4.03 mmol) (*J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4389.) の塩化メチレン溶液 (5.0 ml) にジ-*tert*-ブチル ジカルボナート ($780 \mu\text{l}$) を加え、3時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水を加え二層にした。分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10:1）で精製し、標題化合物を（360 mg）を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.19 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.93 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.42-3.48 (2H, br), 3.95-4.01 (1H, s).

参考例 281

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチルピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン (125 mg) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (90 ml)、塩化 6-クロロナフタレン-2-

スルホニル (167 mg) を加え、室温で84時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製し、標題化合物 (155 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (6H, s), 1.44 (9H, s), 3.22 (2H, br s), 3.49-3.62 (2H, br), 3.57-3.62 (2H, br), 7.56 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.87-7.92 (3H, m), 8.36 (1H, s).

参考例 2 8 2

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2, 2-ジメチルピペラジン 塩酸塩
4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2, 2-ジメチルピペラジン (140 mg) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) に、飽和塩酸エタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で14時間攪拌した。エタノールを加えて、塩酸を共沸により充分に除いた後、真空ポンプで乾燥させ、標題化合物 (119 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.17 (4H, br s), 3.50-3.95 (4H, br), 7.44 (2H, t, $J = 3.9$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.21 (2H, d, $J = 3.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 339 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 341 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 2 8 3

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3, 3-ジメチルピペラジン (173 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2.5 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) の混合溶液に4-(4-ピ

リジル)安息香酸 (4-ニトロフェニル) エステル (330 mg) を加え、60℃で5日間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、分液し、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 50 : 1) で精製し、標題化合物 (199 mg) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 1.61 (6H, s), 3.45-3.56 (6H, m), 7.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 396 ($M + H$) $^+$.

参考例 284

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (19.2 g) をメタノール (200 ml)、濃塩酸 (5.4 ml) に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム (1.02 g) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で15.5時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン (250 ml)、メタノール (50 ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (20.0 ml) を加えて溶解し、氷冷下ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (27.0 g) を加えて、室温で18.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1→ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) に付し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物 (16.1 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46, 1.48 (18H, each s), 1.30-1.90 (2H, m), 2.70-4.40 (10H, m).

MS (FAB) m/z 331 ($M + H$)⁺.

参考例 285

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルメチルピペラジン

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

(5.00 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、*N*-メチルモルホリン (2.14 g) 及びテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.97 g) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (3.11 g) を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (18H, s), 2.50-3.10 (5H, m), 3.70-4.20 (3H, m), 4.66 (1H, br), 9.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 329 ($M+H$)⁺.

参考例 286

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル)-2-プロペニル]ピペラジン

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルメチルピペラジン (1.01 g) を テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に臭化 [(チエン-2-イル)メチル]ホスホニウム (1.62 g) のクロロホルム (100 ml) 溶液を加え、さらに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (620 μl) を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (1.13 g) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.50 (18H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.50-3.10 (4H, m), 3.40-4.60 (4H, m), 5.45-6.05 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.30 (3H, m).

MS (FAB) m/z 409 (M+H)⁺.

参考例 2 8 7

1, 4-ビス (*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

1, 4-ビス (*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル)-2-プロペニル] ピペラジン (1.01 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、この反応液に10% パラジウム炭素 (50%wet, 431 mg) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で6時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (975 mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.70-3.00 (5H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS (FAB) m/z 411 (M+H)⁺.

参考例 2 8 8

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35-1.80 (4H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.10 (6H, m), 3.77 (2H, t, J = 10.9 Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35-7.0 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 9.3 Hz).

MS (FAB) m/z 564 [(M+H)⁺, C1³⁵], 566 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 289

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペニル]ピペラジン

参考例 286 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40-1.50 (18H, m), 2.35-3.10 (5H, m), 3.75-4.30 (10H, m), 5.50-6.05 (1H, m), 6.30-6.50 (1H, m), 6.75-6.90 (3H, m).

MS (FAB) m/z 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 290

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]ピペラジン

参考例 287 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (18H, s), 1.20-1.70 (4H, m), 2.50-3.05 (5H, m), 3.70-4.20 (10H, m), 6.65-6.80 (3H, m).

MS (FAB) m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 291

1-[5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]ピペラジン

参考例 220 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30-1.70 (4H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 6.0-6.70 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 619 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Cl^{35}], 621 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Cl^{37}].

参考例 292

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブロモエチル) ピペラジン1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン

(2.01 g) およびトリフェニルホスフィン (1.98 g) を塩化メチレン (70 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、四臭化炭素 (3.07 g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) に付し、標題化合物 (2.20 g) を無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47, 1.48 (18H, each s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.80-4.40 (4H, m).

参考例 293

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(ピロリジン-1-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン

亜硫酸ナトリウム (1.68 g) を水 (90 ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブロモエチル) ピペラジン (2.20 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) 溶液を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残さにエタノールを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して粗精製物 (2.98 g) を無色ペースト状物として得た。次いで、この粗精製物を、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (407 μl) を滴下し、0 °Cで0.5時間、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水 (40 ml) に注ぎ、不溶物を取り乾燥した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物 (524.9 mg) を得た。続いて、この粗精製物を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (550 μl)、ピロリジン (220 μl) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1:1）に付し、標題化合物（122 mg）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47, 1.47 (18H, each s), 1.85-2.20 (6H, m), 2.70-3.10 (5H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.80-4.30 (4H, m).

参考例 294

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[2-[(ピロリジン-1-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン

参考例 220 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-2.00 (6H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.1 (6H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 601 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{35}], 603 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{37}].

参考例 295

(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノール

4-クロロ-2-メトキシフェニルカルボン酸 (20.1 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、アルゴン置換した。この反応液にボラン-メチルスルフィド 錯体 (11.0 ml) を滴下した。滴下後、反応熱の発生による還流が収まったら、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えた。更に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (17.6 g) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

参考例 296

4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン

(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノール (3.69 g) を塩化メチレン (80 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、モレキュラーシーブ 4A (4.57 g)、N-メチルモルホリン (2.81 g) 及びテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (420 mg) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (3.07 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.00–7.05 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 10.39 (1H, s).

参考例 297

4-クロロ-2-メトキシスチレン

臭化 メチルトリフェニルホスホニウム (5.03 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴン置換した。次いで氷冷下、*n*-ブチルリチウム (1.59モル溶液、ヘキサン) (9.80 ml) を30分かけて滴下した。滴下終了後、室温で30分攪拌し、再び氷冷下、4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン (2.02 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で3.5時間攪拌した。攪拌終了後、氷冷下、水を加え、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (1.51 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.83 (3H, s), 5.26 (1H, dd, $J = 11.2, 1.5$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz), 6.80–7.00 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 169 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C^{135}], 171 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C^{137}].

参考例 2 9 8

塩化 (4-クロロ-2-メトキシスチリル) スルホニル

塩化 スルフリル (1.66 ml) を入れ、アルゴン置換した。次いで、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド (1.7 ml) を加え、室温で40分間攪拌した。この反応液に4-クロロ-2-メトキシスチレン (2.05 g) を加え、90 °Cで3時間攪拌した。氷を加えて、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (885 mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 15.1$ Hz).

MS (FAB) m/z 266 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{135}+\text{C}^{135}]$.

参考例 2 9 9

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリルスルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 9 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 3.10-3.20 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz).

MS (FAB) m/z 416 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{135}]$, 418 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 0 0

1-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-4-[(E)-4-クロロ-1-メトキシスチリル) スルホニル] ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(*E*)-4-クロロ-1-メトキシスチリル]スルホン
 ニル]ピペラジン (690 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下、トリフ
 ルオロ酢酸 (1.0 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。この反応液にさらに塩
 化メチレン (10 ml) を加え、0 °C で 23時間、室温で2時間攪拌した。溶媒を減
 圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出
 し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下
 留去した。次いで、得られた残さ、(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボン酸 (467
 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) および塩化メチレン (15 ml) の混液
 に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩
 酸塩 (366 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (266 mg)、ジイ
 ソプロピルエチルアミン (1.01 ml) を順次加え、室温で25時間攪拌した。溶媒
 を減圧留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
 て抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
 減圧留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン:酢酸エチル = 1:1~1:2) に付し、標題化合物 (629 mg) を無色粉末とし
 て得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.22 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.33 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.52 (2H,
 t, *J* = 4.4 Hz), 3.90-3.95 (2H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.95 (1H, s),
 6.99 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 15.6
 Hz), 8.80-8.90 (2H, m).

MS (FAB) *m/z* 501 [(*M*+H)⁺, C1³⁵, Br⁷⁹], 505 [(*M*+H)⁺, C1³⁵, Br⁸¹and C1³⁷, Br⁷⁹],
 507 [(*M*+H)⁺, C1³⁷, Br⁸¹].

参考例 301

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-
 [(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンニル]ピペラジン

5-ブロモ-2-ピリミジンカルボン酸 (736 mg) を塩化メチレン (30 ml) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (200 μ l) の混液に懸濁し、アルゴン置換した。アルゴン雰囲気下かつ氷冷下、オキサリル クロリド (0.40 ml) を滴下し、室温で0.5時間攪拌した。この反応液をA液とする。

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル] ピペラジン (529 mg) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、この反応液に氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (2.00 ml) を加えアルゴン置換した。続けて氷冷下、先に調整したA液を滴下し、室温で11時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を希塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (0.5%~1%メタノール-塩化メチレン) に付し、減圧下溶媒を留去した。残さに少量の塩化メチレンを加え、結晶化し、標題化合物 (432 mg) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40-3.00 (6H, m), 3.57-3.70 (8H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.15-8.30 (3H, m), 8.52 (1H, s), 9.07 (2H, s).

参考例 302

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル) ピペラジン

参考例 12 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40-3.25 (5H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.67, 3.72 (3H, each s), 3.70-5.30 (4H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.80, 8.81 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 567 [(M+H) $^+$, Cl^{35} , Br^{79}], 569 [(M+H) $^+$, Cl^{35} , Br^{81} and Cl^{37} , Br^{79}], 571 [(M+H) $^+$, Cl^{37} , Br^{81}].

参考例 303

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (739 mg) およびイミダゾール (226 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下 *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (0.70 ml) を加えて、室温で23時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1~:2) に付し、標題化合物 (804 mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.06 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.85-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65-7.75 (5H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (1H, s).

MS (FAB) m/z 693 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C^{135}], 695 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C^{137}].

参考例 304

3-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)ピペラジン (91.2 mg) をニトロベンゼン (5.0 ml) に溶解し、170-185 °Cで10.5時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合

物 (43 mg) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (9H, s), 1.50–1.65 (2H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.85–3.00 (3H, m), 3.65–3.75 (4H, m), 7.35–7.45 (6H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.60–7.65 (4H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB) m/z 593 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 595 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 305

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90, 1.08 (9H, each s), 2.00–2.20 (2H, m), 2.30–2.60 (2H, m), 3.15–5.20 (7H, m), 7.35–7.60 (10H, m), 7.65–7.75 (2H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.20–8.30 (1H, m), 8.62, 8.79 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 777 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}, \text{Br}^{79}]$, 779 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}, \text{Br}^{81} \text{ and } \text{Cl}^{37}, \text{Br}^{79}]$, 781 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}, \text{Br}^{81}]$.

参考例 306

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン および

2, トランス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 192 と同様に標題化合物を合成した。

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンの機器データ

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.15–2.45 (6H, m), 2.90 (1H, br), 3.25–3.35 (2H, m), 3.65–3.75

(2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85-7.90 (1H, m).

MS (FAB) m/z 461 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 463 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

2, トランス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンの機器データ

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.50-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 461 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 463 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

参考例 307

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 301 と同様に標題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65-2.80 (3H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.80 (2H, s).

参考例 308

1, 4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン

水素化リチウムアルミニウム (1.04 g) をテトラヒドロフラン (42 ml) に懸濁した。この反応液に 1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (12.5 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 懸濁液を滴下した後に、室温で 89.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3 規定水酸化ナトリウム

水溶液を加えた。次いで不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さをテトラヒドロフランに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。

水素化リチウムアルミニウム (1.5 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴン置換後、反応液を50℃迄昇温した。この反応液に 上で得られた残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した溶液を滴下し、4.5 時間加熱還流した。水素化リチウムアルミニウム (0.87 g) を加えて4.5時間、さらに水素化リチウムアルミニウム (0.87 g) を加えて4.5時間加熱還流した。反応液を氷冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合物 (8.42 g) を淡赤色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.30-2.70 (5H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.58 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.90-4.10 (2H, m), 7.20-7.35 (10H, m).

MS (FAB) m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 309

2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1,4-ジベンジルピペラジン

1,4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン (1.11 g) およびイミダゾール (347 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (1.17 ml, 1.24 g) を加え、室温で14.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1→8:2) に付し、

標題化合物 (1.42 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (9H, s), 2.15-2.30 (3H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 7.15-7.45 (16H, m), 7.55-7.65 (4H, m).
MS (FAB) m/z 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 3 1 0

3-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)ピペラジン

参考例 1 9 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (9H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.90-3.15 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.35-7.45 (7H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.75-7.85 (2H, m).
MS (FAB) m/z 585 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{35}$], 587 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{37}$].

参考例 3 1 1

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル-2-*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-4-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニルピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02, 1.08 (9H, each s), 2.50-2.80 (2H, m), 2.95-3.70 (2H, m), 3.80-4.25 (4H, m), 4.55-5.10 (1H, m), 7.35-7.50 (7H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70-7.90 (5H, m), 8.65, 8.81 (2H, s).
MS (FAB) m/z 769 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{35}$, Br^{79}], 771 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{35}$, Br^{81} and $\text{C}1^{37}$, Br^{79}], 773 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{37}$, Br^{81}].

参考例 3 1 2

1, 4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン

参考例 3 0 8 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.90 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.16 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 7.20-7.40 (10H, m).

参考例 3 1 3

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン

参考例 3 0 9 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.99 (9H, s), 1.75-1.95 (2H, m), 2.10-2.20 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.83 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.15-7.25 (10H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.55-7.65 (4H, m).

MS (FAB) m/z 549 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 3 1 4

3-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 9 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (9H, s), 1.50-2.00 (3H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 7.35-7.45 (7H, m), 7.60-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.75-7.85 (2H, m).

MS (FAB) m/z 599 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{35}$], 601 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}1^{37}$].

参考例 3 1 5

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90, 1.07 (9H, each s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 3.15-5.25 (7H, m), 7.35-7.90 (16H, m), 8.64, 8.81 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 783 [(M+H) $^+$, Cl^{35} , Br^{79}], 785 [(M+H) $^+$, Cl^{35} , Br^{81} and Cl^{37} , Br^{79}], 787 [(M+H) $^+$, Cl^{37} , Br^{81}].

参考例 3 1 6

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例 1 9 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30-2.50 (3H, m), 2.63 (1H, dt, $J = 3.4, 11.0$ Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.85-7.90 (1H, m).

MS (FAB) m/z 389 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 391 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

参考例 3 1 7

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.60-3.30 (5H, m), 3.50-5.40 (4H, m), 3.68, 3.73 (3H, each s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 7.76, 7.77 (1H, each s), 7.80-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.83, 8.84 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 573 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 575 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

参考例 3 1 8

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-6-メトキシカルボニル-2-トルエンシルホニルオキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (2.56 g) をジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.92 g) を加えて、外温約 50 °C にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後水洗して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (35 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.82 g) を加えて、外温約 50 °C にて 21 時間攪拌した。約 28% アンモニア水 (15 ml) を加えて 3 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (15 ml) に溶解し、氷冷下 ジ-*tert*-ブチル ジカーボネート (1.80 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 5 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラム (シリカゲル 30 g, ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) で精製し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶 (1.56 g, 71%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50 (1H, dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz), 2.70-3.00 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, br), 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.70-7.80 (2H, m).

元素分析 : C₁₈H₂₅NO₄ として

計算値 : C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

分析値 : C, 67.78; H, 7.61; N, 4.12.

参考例 3 1 9

1-[[(6*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.14 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (0.50 ml) を加えて室温にて 3 日間、外温約 50℃にて 20 時間攪拌し、さらに、1 規定水酸化ナトリウム (0.40 ml) を加えて外温約 50℃にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンと希塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.19 g)、*N*-メチルモルホリン (0.05 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (86.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71.0 mg) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) で精製して、無色油状物 (0.23 g, 86%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.60 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.50-3.90 (4H, br), 4.69 (1H, br), 6.90-7.10 (3H, m), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 598 [(M + H)⁺, C1³⁵], 600 [(M + H)⁺, C1³⁷].

参考例 320

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.47 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、外温 -78 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M ヘキサン溶液, 3.60 ml) を滴下して、そのままの温度で 90 分間攪拌した。反応液にメタノールを加えて室温まで昇温し、不溶物をセライト濾過により濾去して濾液を減圧濃縮した。ジクロロメタンで希釈後、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して無色結晶 (0.31 g, 72%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して無色結晶を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.62 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.67 (1H, br), 7.00-7.20 (3H, m).

元素分析 : C₁₇H₂₅NO₃ として

計算値 : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値 : C, 70.21; H, 8.49; N, 4.75.

参考例 3 2 1

1-[[(6*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.19 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ピリジニウムクロクロメイト (0.17 g) を加えて室温にて 2 時間攪拌後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して無色固体 (0.16 g) を得た。これをジクロロメタン (8 ml) に

溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩 (0.24 g)、トリエチルアミン (80.0 μ l)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.17 g) を加えてアルゴンガス雰囲気下室温にて 16 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分取した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、無色アメ状物 (0.33 g, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30-1.50 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.51 (4H, br), 2.60-2.90 (3H, m), 3.09 (6H, br), 3.39 (2H, s), 4.67 (1H, br), 6.90-7.00 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80-8.00 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB) m/z 584 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 586 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 3 2 2

(2*RS*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.71 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下イミダゾール (0.81g)、*tert*-ブチルジメチルシリル クロライド (1.81 g) を加えて室温にて 14 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えたのち、減圧濃縮して酢酸エチルで希釈した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製して、薄黄色固体の標題化合物 (2.20 g, 85%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz), 2.80-3.00 (3H, m), 3.58 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.89 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70-7.80 (2H, m).

MS (FAB) m/z 335 ($M + H$)⁺.

参考例 3 2 3

(2*R*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

参考例 3 2 0 と同様に、(2*R*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30-1.50 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.58 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.09 (3H, m).

MS (FAB) m/z 307 ($M + H$)⁺.

参考例 3 2 4

(2*R*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*R*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.00 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 ml) を加えて氷冷した。メタンスルホンクロライド (0.39 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、室温にて 9 時間攪拌し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さを用い、参考例 3 1 8 と同様に、標題化合物 (1.10 g, 83%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.57 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

MS (FAB) m/z 406 ($M + H$)⁺.

参考例 3 2 5

(2*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.09 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウム フルオライド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、4.0 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈して水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、無色固体 (0.77 g, 98%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40-1.60 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-3.00 (3H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.24 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.78 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

元素分析 : C₁₇H₂₅NO₃ として

計算値 : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値 : C, 70.02; H, 8.61; N, 4.46.

参考例 3 2 6

1-[[(2*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

(2*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.17 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (0.13 g)、モレキュラー シーズ 4A (活性

化粉末, 0.18 g) を加え、氷冷下四酸化ルテニウム テトラプロピルアンモニウム塩 (10 mg) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製してアルデヒド体を得、これを用いて、参考例 3 2 1 と同様の反応により、標題化合物 (0.14 g, 41%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.40 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 3.11 (4H, m), 4.20 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.79 (1H, br), 6.94 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).
MS (FAB) m/z 584 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 586 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 2 7

1-[[(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.21 g) を四塩化炭素 (2 ml)、アセトニトリル (2 ml)、水 (3 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.48 g)、ルテニウム トリクロライド 水和物 (4 mg) を加えて、90 分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さにエーテルを加えて、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られたカルボン酸体を用いて、参考例 3 1 9 と同様の反応により、標題化合物 (0.11 g, 25%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 1.70-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.95 (1H, m), 3.11 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.22 (2H, d, $J = 5.4$ Hz),

4.82 (1H, br), 6.90–7.10 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90–8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FD) m/z 597 (M^+ , Cl^{35}), 599 (M^+ , Cl^{37}).

参考例 3 2 8

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレン

参考例 3 2 4 と同様の反応により、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルナフタレン (1.01 g) 原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.99 (1H, br), 7.53 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80–7.90 (3H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz), 8.57 (1H, s).

元素分析: $C_{18}H_{21}NO_4$ として

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値: C, 68.54; H, 6.70; N, 4.46.

参考例 3 2 9

1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (9H, s), 3.12 (4H, br), 3.50–4.00 (4H, br), 4.45 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.01 (1H, br), 7.34 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50–7.60 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70–7.80 (4H, m), 7.90–8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 594 [$(M + H)^+$, Cl^{35}], 596 [$(M + H)^+$, Cl^{37}].

参考例 3 3 0

1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-
4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、参考例 3 2 0、参考例 3 2 6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 3.10 (4H, br), 3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92 (1H, br), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 580 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 582 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

参考例 3 3 1

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン

2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル (2.00 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.98g) を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液に水を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲル (13 g) に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して無色結晶 (1.23 g, 70%) を得、参考例 3 2 4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.99 (1H, br), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.58 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ として

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値：C, 68.93; H, 6.70; N, 4.29.

参考例 3 3 2

5-ベンツイミダゾールカルボン酸 メチル 塩酸塩

氷冷下メタノール (50 ml) に塩化チオニル (2.30 ml) を滴下したのち 5-ベンツイミダゾールカルボン酸 (5.00 g) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、無色結晶 (6.36 g, 97%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.40 (1H, s), 9.66 (1H, s).

元素分析： $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値：C, 50.84; H, 4.27; N, 13.17; Cl, 16.67.

分析値：C, 50.64; H, 4.22; N, 13.12; Cl, 16.59.

参考例 3 3 3

N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸 メチル

5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩 (1.00 g) をジクロロメタン (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1.50 ml)、塩化トリフェニルメチル (1.50 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して黄色固体として標題化合物 (2.10 g, quant.) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (2H, s), 3.89 (1H, s), 6.49 (1/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.1-7.4 (16H, m), 7.61 (1/3H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.78 (2/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (2/3H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.96 (1/3H, s), 8.02 (2/3H, s).

MS (FAB) m/z 419 ($M + H$)⁺.

参考例 3 3 4

チアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

チアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸エチル (J. Heterocyclic Chem., 27, 563, 1990) (0.61 g) をテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温にて 30 分間攪拌したのち、不溶物を濾取した。精製は行わず、このまま次の反応に用いた。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.95 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.27 (1H, s).

参考例 3 3 5

1-[5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 2.53-2.62 (4H, m), 2.72 (2H, br s), 3.10 (4H, br s), 3.59 (2H, s), 3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 562 [$(M + H)^+$, C¹³⁵], 564 [$(M + H)^+$, C¹³⁷].

参考例 3 3 6

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-

2-イル) プロピオン酸

氷冷下テトラヒドロフラン (10 ml) に水素化ナトリウム (油性約60%, 126 mg) を加え5 分間攪拌したのち、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.42 ml) を滴下して氷冷下30 分間攪拌した。5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599) (360 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 ml) を滴下し、氷冷下1 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、黄色油状物 (515 mg, quant.) を得た。

この油状物 (1.38 g, 4.09 mmol) をメタノール (40 ml) に溶解させ、10% パラジウム炭素 (0.20 g) を加えて1時間常圧下接触還元を行い、触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して 淡黄色油状物 (1.41 g, quant.) を得た。

この油状物 (1.38 g, 4.07 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、エタノール (10 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加えて30 分間加熱還流した。反応液に1 規定塩酸と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.28 g, quant.) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.70 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.76 (2H, br s), 3.09 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.70 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.51 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 311 M⁺.

参考例 3 3 7

(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) アクリル酸

参考例 3 3 6 に示した反応において、接触還元を実施せずに加水分解反応を行

い、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 15.4$ Hz).

MS (FD) m/z 309 M^+ .

参考例 3 3 8

1-[(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.12 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46-3.86 (6H, m), 4.41 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.55-7.78 (3H, m), 7.89-7.92 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 601 (M^+ , Cl^{35}), 603 (M^+ , Cl^{37}).

参考例 3 3 9

1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオン酸 (445 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、-20 °C で *N*-メチルモルホリン (170 μl)、クロロギ酸イソブチル (210 μl) を順次滴下した。-20 °C で10分間攪拌したのち、ジクロロメタン (10 ml) に予め溶

解させた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (607 mg) を加えた。-20 °Cで10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、標題化合物 (625 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.68 (2H, br s), 2.99-3.10 (6H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, br s), 3.72-3.77 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 604 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 606 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 4 0

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロパナール

参考例 3 3 6 で得られた 3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.68 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解させ、-78 °Cで10分間攪拌したのち、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.98 Mヘキサン 溶液, 7.50 ml) をゆっくり滴下した。-78 °Cで10分間攪拌したのち、メタノール (50 ml) を加え室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し残さにジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。濾液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (935 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.76 (2H, br s), 2.81 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),

3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.69 (2H, br s), 4.39 (2H, s), 6.49 (1H, s), 9.81 (1H, s).

MS (FD) m/z 295 M^+ .

参考例 3 4 1

1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロパナール、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.49-2.54 (4H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 3.10 (4H, br s), 3.67 (2H, br s), 4.37 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 589 (M^+ , C^{135}), 591 (M^+ , C^{137}).

参考例 3 4 2

2-アミノメチル-5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599) (2.10 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.66 g)、フタルイミド (1.15 g) を加えたのちアゾジカルボン酸ジエチル (1.28 ml) を滴下し、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、無色固体を得た。このものをエタノール (40 ml) に溶解させ、ヒドラジン水和物 (0.39 ml) を加え 5 時間加熱還流

させた。析出した固体を濾去したのち、濾液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝25：1）により精製し、標題化合物（448 mg, 21%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.42 (9H, s), 2.72 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.64 (1H, s).

MS (FD) m/z 268 M^+ .

参考例 3 4 3

1-[N-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-*c*]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-*c*]ピリジン (150 mg) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下、カルボニルジイミダゾール (136 mg) を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをトルエン (50 ml) に溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン (0.23 ml)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (356 mg) を加えて室温で1晩攪拌させた。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1～1：1）で精製し、標題化合物 (303 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.70 (2H, br s), 3.07 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.66 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.39 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.69 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 604 (M^+ , C^{135}), 606 (M^+ , C^{137}).

参考例 3 4 4

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.79 (2H, br s), 3.12 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.42 (2H, br s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z 575 (M^+ , C^{135}), 577 (M^+ , C^{137}).

参考例 3 4 5

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン (WO 96/10022) を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.15-3.20 (1H, m), 3.69 (2H, br s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 4.39-4.48 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z 648 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{135}], 650 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{137}].

参考例 3 4 6

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (195 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、酢酸ナトリウム (118 mg) をエタノールに懸濁させ、臭化シアン (114 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌させた。反応液を減圧濃縮して得られた残さにジクロロメタンを加えて水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 100:1) により精製し、標題化合物 (51 mg, 28%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.93-2.98 (2H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 4.29 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 501 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 503 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 4 7

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) (283 mg) をベンゼン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.14 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (0.21mg) を加え 2 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (347 mg)、トリエチルアミン (0.28 ml) を

加え一晩加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、ジクロロメタンおよび 3 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を抽出した。抽出した有機層を 0.5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1）により精製し、標題化合物（284 mg, 48%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.65 (2H, br s), 3.10 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.57 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.64 (2H, br s), 4.27 (2H, s), 6.15 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 593 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

参考例 3 4 8

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)-*N*-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (147 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、60% 油性水素化ナトリウム (22 mg) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.023 ml) を加えて室温で 90 分攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）により精製し、標題化合物 (43 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.63 (2H, br s), 3.01 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.13 (3H, s), 3.40 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.67 (2H, br s), 4.31 (2H, s), 6.21

(1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z 605 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 607 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

参考例 3 4 9

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.84 (2H, br s), 3.19 (4H, br), 3.72 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.87 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 4.63 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s)

MS (FAB) m/z 577 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 579 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

参考例 3 5 0

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) (742 mg)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン 塩酸塩 (WO 96/10022) (1.00 g)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP®) (1.50 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 ml) に

溶解させ、トリエチルアミン (0.40 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) により精製し、標題化合物 (505 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24-1.37 (3H, m), 1.47 (9H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.65-3.94 (3H, m), 4.19-4.31 (2H, m), 4.45-4.72 (4H, m), 5.35 (1/2H, br s), 5.71-5.77 (1/2H, m), 6.72 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.92 (3H, m), 8.33 (1H, s)

MS (FAB) m/z 649 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 651 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 351

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン (487 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、メタノール (5 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温で 4 時間攪拌した。1規定塩酸を加えて、pH 1 ~ 2 に調製したのち、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、 -20°C で *N*-メチルモルホリン (0.09 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.11 ml) を滴下した。 -20°C で 10 分間攪拌したのち、アンモニア-ジクロロメタン溶液 (0.50 ml) を加えた。 -20°C で 10 分間攪拌したのち、エタノール性 1 規定塩酸 (10 ml) を加えて反応液を

室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解して 1 規定塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) により精製し、標題化合物 (317 mg, 68%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41 (9H, s), 2.39-2.86 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.36-4.34 (1/2H, m), 4.62 (2H, br s), 4.97 (1/2H, br s), 5.44-5.52 (1/2H, m), 6.19 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.63-7.85 (3H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 620 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 622 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 5 2

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.87 (2H, br s), 3.31 (4H, m), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 4.68 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.28-7.35 (5H, m).

MS (FAB) m/z 553 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 555 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 5 3

(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599)、(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 1.52-1.63 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.35-2.54 (2H, m), 2.73-2.85 (3H, m), 3.59 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.70 (2H, br s), 3.88-3.95 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.99 (1/2H, s), 5.02 (1/2H, s), 6.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82-7.90 (4H, m), 8.40 (1H, s).

MS (FD) m/z 561 (M^+ , C^{135}), 563 (M^+ , C^{137}).

参考例 3 5 4

(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.08 (2H, m), 2.75 (2H, br s), 3.48-3.87 (6H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.37 (2H, br s), 6.09 (1H, br s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.79-7.91 (4H, m), 8.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{135}], 578 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{137}].

参考例 3 5 5

(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピ

リジン-2-イル) メチル] アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599)、(3*S*)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 1.60-1.69 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.72 (2H, br s), 3.11 (1H, dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz), 3.30-3.46 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 3.72 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.86-7.91 (4H, m), 8.36 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 561 (M⁺, C1³⁵), 563 (M⁺, C1³⁷).

参考例 3 5 6

(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、(3*S*)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.32-3.42 (1H, m), 3.44-3.57 (3H, m), 3.71 (2H, br s), 4.38 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 5.80-5.87 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 7.83-7.89 (3H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.37 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 576 [(M + H)⁺, C1³⁵], 578 [(M + H)⁺, C1³⁷].

参考例 3 5 7

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 2.01 (2H, br s), 2.78 (2H, br s), 3.37-3.54 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 3.78 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 3.86 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 4.39 (2H, s), 6.88 (1H, br s), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.83-7.90 (3H, m), 8.33 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 589 (M⁺, C1³⁵), 591 (M⁺, C1³⁷).

参考例 3 5 8

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、6-シアノベンゾフラン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.21 (4H, s), 3.95 (4H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, s), 7.88-7.95 (3H, m), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 480 [(M + H)⁺, C1³⁵], 482 [(M + H)⁺, C1³⁷].

参考例 3 5 9

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-シアノベンゾチオフェン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、5-シアノベンゾチオフェン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.18 (4H, s), 3.89 (4H, s), 7.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.95 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z 496 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{135}]$, 498 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 6 0

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン

3-メトキシフェネチルアミン (75.0 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下で酸 (60 ml)、無水酢酸 (108 ml) を加えて室温で一晩攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをベンゼン (200 ml) に溶解し、氷冷下でオキシ塩化リン (140 ml) を滴下した。70 °C で 15 分間攪拌後、氷を加えたのちに 2 規定塩酸を加えて氷冷下 1 時間攪拌した。水層を分取して炭酸カリウムを加え中和し、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) により精製し、標題化合物 (13.5 g, 17%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.72 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.83 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25 (1H, s).

MS (FAB) m/z 162 $(\text{M} + \text{H})^+$.

参考例 3 6 1

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン (10.4 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、水 (10 ml) を加えたのち、水素化ホウ素ナトリウム (6.10 g) を加えて室温にて 15 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンに溶解し、水洗後、分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン:メタノール = 100:15) により精製し、標題化合物 (7.95 g, 76%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.79 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 164 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 3 6 2

6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (7.75 g) をジメチルスルフィド (20 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (19.0 g) を加えて室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンと希塩酸を加えて水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残さを飽和塩酸エタノール (100 ml) に溶解後、溶媒を減圧留去して得られた残さに酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (7.91 g, 90%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.06 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.43 (2H, m), 4.25 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J =$

8.3 Hz), 9.71 (3H, br s).

MS (FAB) m/z 150 ($M + H$)⁺.

参考例 3 6 3

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-ヒドロキシ1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩 (7.87 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (4.67 ml)、ジ-*tert*-ブチル ジカーボネート (13.95 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1 規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) により精製し、標題化合物 (9.96 g, 94%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.75 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.48 (2H, s), 6.25 (1H, br s), 6.64 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.70 (1H, br s), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

参考例 3 6 4

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホンilオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (9.96 g) をピリジン (100 ml) に溶解させ、氷冷下で無水トリフルオロスルホン酸 (8.10 ml) を滴下して室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 6 : 1) で精製し、標題化合物 (13.47 g, 88 %) を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.59 (2H, s), 7.06 (1H, br s), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (1H,

d, $J = 8.3$ Hz).

元素分析: $C_{15}H_{18}F_3NO_5S$ として

計算値: C, 47.24; H, 4.76; F, 14.94; N, 3.67; S, 8.41.

分析値: C, 47.34; H, 4.72; F, 15.25; N, 3.42; S, 8.65.

参考例 3 6 5

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1.34 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.73 ml)、酢酸パラジウム(II) (40 mg)、1, 3-(ジフェニルホスフィノ)プロパン (145 mg) を加え、一酸化炭素気流下、70 °Cで一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) により精製し、標題化合物 (665 mg, 65%) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.50 (9H, s), 2.88 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

参考例 3 6 6

1-[(2-*tert*-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.76 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.09 (4H, br), 3.60

(2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.77 (4H, br), 4.52 (2H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 570 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 572 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

参考例 3 6 7

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[エトキシカルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (WO 96/10022) (43.0 g) をメタノール (1000 ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.1 ml)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (27.0 g) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1 N 塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、標題化合物 (46.0 g, 93%) を無色固体として得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24-1.32 (3H, m), 1.33-1.50 (9H, m), 2.37 (1H, m), 2.54 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 3.15-3.41 (1H, m), 3.68-4.08 (2H, m), 4.10-4.39 (3H, m), 4.62 (1/2H, br s), 4.82 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 485 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{22}H_{27}ClNO_6S$ として

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.89; H, 5.42; Cl, 7.15; N, 5.76; S, 6.24.

参考例 3 6 8

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン (23.0 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、エタノール (40 ml)、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて室温で3 時間攪拌した。反応液に1 N 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して析出した固体をろ取し、標題化合物 (23.8 g, quant.) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.15-3.38 (1H, m), 3.70-4.08 (2H, m), 4.20-4.39 (1H, m), 4.72 (1/2H, br s), 4.91 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8$, $J = 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8$, $J = 2.0$ Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 455 $[(M + H)^+]$, C^{135} , 457 $[(M + H)^+]$, C^{137} .

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{S}$ として

計算値: C, 52.80; H, 5.10; Cl, 7.79; N, 6.16; S, 7.05.

分析値: C, 52.62; H, 5.00; Cl, 7.75; N, 6.22; S, 6.83.

参考例 3 6 9

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[メトキシカルボニルメチル] ピペラジンを原料とし、参考例 3 6 7、参考例 3 6 8 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.38 (9H, s), 2.32 (1H, dt, $J = 12.2$, 3.4 Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 12.2$, 3.4 Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 15.6$, 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 15.6$, 8.3 Hz), 3.13 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.74-4.08 (3H, m), 7.58 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 7.89-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 469 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 471 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{27}ClN_2O_7S$ として

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.74; H, 5.69; Cl, 7.34; N, 5.84; S, 6.62.

参考例 370

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

6-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (WO 94/21599) (21.0 g) を無水テトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、氷冷下でリチウムアルミニウムヒトリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 200 ml) を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液に水 (7 ml) をゆっくり加え、反応を停止させたのち 1N 水酸化カリウム水溶液 (7 ml)、無水硫酸マグネシウムを順次加えた。不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧濃縮して得られた残さを減圧蒸留 (1.5 mmHg、沸点 82-85 °C) により精製し、標題化合物 (6.10 g, 40%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$) 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 155 $[(M + H)^+]$.

参考例 371

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (6.43 g) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、外温-78 °Cにて *n*-ブチルリチウムの *n*-

ヘキサン溶液 (1.47 M, 34.00 ml) を滴下してそのままの温度で40分間攪拌後、炭酸ガスを1時間吹き込んだ。室温まで昇温させ、反応液を減圧濃縮し標題化合物 (9.42 g, quant.) を淡褐色泡状固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z 199 (M + H) $^+$.

参考例 3 7 2

N-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] グリシン エチル エステル トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸を原料とし、参考例 3 1 9 と同様の反応によりアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.47-2.82 (2H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.95, (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 4.20 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.55 (1H, s), 9.29 (1H, t, J = 5.9 Hz).

MS (FAB) m/z 440 [(M + H) $^+$, C 135], 442 [(M + H) $^+$, C 137].

参考例 3 7 3

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンとモルホリンを原料として、参考例 3 1 9 と同様の反応によりアミド結合を形成後、参考例 1 と同様に保護基を除去して標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.65-2.91 (4H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.30-3.82 (12H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.31 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.18 (1H, br s), 9.32 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 438 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 440 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 3 7 4

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[*N*-(モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 at 100 °C) δ 2.59-3.97 (13H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 9.18 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 439 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 441 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 3 7 5

*N*²-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.20-1.24 (3H, m), 2.55-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.53-3.87 (3H, m), 3.94-4.19 (3H, m), 4.27 (1/2H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.54-4.63 (1/2H, m), 4.95 (1H, br s), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84-7.95 (1H, m), 8.19-8.32 (3H, m), 8.56 (1H, s), 8.80-9.00 (1H, m), 9.78-10.20 (1H, m).
MS (FAB) m/z 455 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 457 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

参考例 3 7 6

4-(アミノアセチル) モルホリン 塩酸塩

N tert-ブトキシカルボニルグリシン (2.00 g)、モルホリン (1.00 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.74 g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.84 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) で精製して無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、飽和塩酸エタノール (10 ml) を加えて室温で5分攪拌させた。反応液を減圧乾固させて標題化合物 (1.80 g, quant.) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.39 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.52-3.63 (4H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 8.32 (3H, br s).

MS (FAB) m/z 145 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 3 7 7

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[*N*[[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.67 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.79 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.45-3.74 (8H, m), 3.82 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.10-4.30 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.93 (1H, br s), 9.12 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 10.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 483 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

参考例 3 7 8

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-[(*N*-メチル) カルバモイル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸を参考例 3 1 9 と同様の反応によりメチルアミンと反応させアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.54-2.65 (2H, m), 2.67 (3H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.04, (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.06 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 440 $[(M+H)^+, C^{135}]$, 442 $[(M+H)^+, C^{137}]$.

参考例 3 7 8 と同様に参考例 3 7 9 ~ 参考例 3 8 4 に示す化合物を合成した。

参考例 3 7 9

4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] モルホリン トリフルオロ酢酸塩

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.49-2.58 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 3.09-3.81 (11H, m), 3.93 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 10.7, 2.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 9.15 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 440 [(M+H)⁺, C1³⁵], 442 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 380

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N-tert*-ブトキシ) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.58-2.70 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.64 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.97 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 11.24 (1H, s).

MS (FAB) m/z 426 [(M+H)⁺, C1³⁵], 428 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 381

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N*-イソプロピル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.05-1.18 (6H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.67 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.99 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

MS (FAB) m/z 396 [(M+H)⁺, C1³⁵], 398 [(M+H)⁺, C1³⁷].

参考例 382

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[[(ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.45-1.90 (8H, m), 2.78 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 3.08-3.20

(1H, m), 3.20-3.60 (7H, m), 3.68-3.92 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85-7.98 (3H, m), 8.31 (1H, s), 9.09 (1H, br s), 11.32 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 436 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 438 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

参考例 3 8 3

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[N-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.69 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.72-2.30 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.59 (1H, s), 9.17 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 474 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 476 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

参考例 3 8 4

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル)] カルバモイル] ピペラジン

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.54-2.75 (2H, m), 3.02-3.51 (7H, m), 3.70 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.97 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 10.01 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 412 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 414 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

参考例 3 8 5

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[カルバモイルメチル] ピペラジン 塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (800 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、ピリジン (0.85 ml)、炭酸水素アンモニウム (417 mg)、ジ*tert*-ブトキシカーボネート (1.15 g) を加え室温で7 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さにジクロロメタンを加え1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でそれぞれ1回ずつ洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さにエタノール性飽和塩酸 (30 ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。析出した固体をエタノールで洗浄しながらろ取して除いたのち、ろ液を減圧下濃縮した。残さをメタノール中で結晶化させ、標題化合物 (426 mg) を無色固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3185, 2917, 2684, 2607, 1677, 1342, 1299, 1170, 1155, 1135, 755, 692, 578.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.58-2.65 (1H, m), 2.72-2.83 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 3.55-3.81 (1H, m), 7.21 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.02-9.23 (2H, m).

MS (FAB) m/z 368 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{135}]$, 370 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 3 8 6

1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン

3-フルアルデヒド (10.0 g)のエタノール(200 ml)溶液に室温にてニトロメタン (6.37 g)を加え、0℃にて 10N-水酸化ナトリウム水溶液(11.0 ml)を滴下し、1 時

間攪拌した。反応混液を 15%塩酸水溶液(500 ml)にあげ、生じた沈殿物を濾取後、乾燥し、黄白色粉体として標題化合物(8.01 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.57 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.52 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 7.94 (1H, d, $J=13.4$ Hz).

参考例 387

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン

水素化リチウムアルミニウム(2.20 g)をテトラヒドロフラン(170 ml)に懸濁させ、そこに 1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン (8.00 g)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液を室温で 2 時間かけて滴下し、30 分攪拌した。反応液を 0℃に冷却し、酢酸エチル(50 ml)を滴下後、水(10 ml)を滴下し、徐々に昇温しながら 30 分攪拌した。酢酸エチルを用いてセライト濾過し、濾液を濃縮後、得られた残渣を塩化メチレン(200 ml)に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(12.6 g)を室温にて加え、1 時間攪拌した。反応混液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 400 g、ヘキサン：酢酸エチル=15：1 → 8：1)を用いて精製し、淡黄色透明オイル状物質として標題化合物(4.30 g)を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 2.61 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.25-3.37 (2H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, s).

参考例 388

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン(2.20 g)のトルエン(300 ml)溶液にパラホルムアルデヒド(625 mg)及び *p*-トルエンスルホン酸(49.5 mg)を加え、ディーン-スタークを用いて脱水しながら 2 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 ml)及び酢酸エチル(200 ml)を加え、分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わ

せて飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g、ヘキサン：酢酸エチル=15：1 → 10：1)を用いて精製し、白色固体として標題化合物(1.04 g)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3145, 3005, 2976, 2925, 2862, 1695, 1448, 1419, 1365, 1279, 1228, 1165, 1124, 912, 895, 758.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.52 (2H, br s), 3.63 (2H, br s), 4.44 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z 224 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 168 $[(\text{M}+\text{H}-\text{isobutene}(56))^+]$.

参考例 389

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン(1.05 g)に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液(30 ml)を加え、2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣を得た。この残渣を塩化メチレン(20 ml)に懸濁させ、メタノール(20 ml)、トリエチルアミン(1.31 ml)、酢酸(810 μ l)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 610 μ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.51 g)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100 ml)及び塩化メチレン(20 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(3 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：アセトン=1：1 → 1：2 → 塩化メチレン：メタノール=10：1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(434 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.67 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.48 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.25 (1H, s).

参考例 390

3-アミノアクリルアルデヒド

イソキサゾール(5.00 g)のメタノール(100 ml)溶液に室温にてラネーニッケル(日興化学 R-100) (約 1.0 g) を加え、水素雰囲気下(3.05-2.65 kg/cm²)、3 時間攪拌した。反応混液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣を得た。この残渣をクロロホルム-ヘキサン系で再沈殿を行うことにより黄色固体として標題化合物(4.91 g, 69.1 mmol, 95 %)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.60-5.20 (2H, br), 5.45 (1H, dd, J= 12.7, 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J= 12.7 Hz), 9.18 (1H, d, J= 8.3 Hz).

¹H NMR (CD₃OD) δ 5.55 (1H, dd, J= 12.2, 9.3 Hz), 7.59 (1H, d, J= 12.2 Hz), 8.98 (1H, d, J= 9.3 Hz).

参考例 391

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

1-ベンジル-4-ピペリドン (3.80 g)及び 3-アミノアクリルアルデヒド (2.10 g) にトリエチルアミン(1.50 ml)及び酢酸ピリジニウム(30.0 mg)を加え、120℃にて加熱攪拌した。22 時間後、反応混液を室温まで放冷し、得られた褐色カaramel 状物質を 3N-塩酸水溶液に溶解し、クロロホルム(2 x 50 ml)で抽出した。この水層に飽和炭酸ナトリウム水溶液(50 ml)を加えた後、クロロホルム(3 x 60 ml)で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣を蒸留し(0.90 mmHg, 145-150 °C)、淡黄色透明オイル状物質として 6-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンと原料である 1-ベンジル-4-ピペリドンの約 3 : 2 の混合物(1.98 g)を得た。

この混合物を酢酸(25 ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(500 mg)を加え、水素雰囲気下(約 1 atm)、50~60℃にて激しく攪拌した。2 時間後、反応混液を放冷後、濾過し、濾液を濃縮することにより無色透明オイル状物質として 5,6,7,8-

テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンを含む残渣を得た。

この残渣をトルエン(20 ml)に溶解し、40%水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)及びジ-*tert*-ブチルジカーボナート(3.20 g, 14.7 mmol)を室温にて加えた。10 分間攪拌後、水(30 ml)及びトルエン(20 ml)を加え分液し、水層をトルエン(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：酢酸エチル= 5 : 1 → 3 : 1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(981 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2974, 1693, 1577, 1454, 1419, 1392, 1365, 1288, 1259, 1241, 1228, 1161, 1119, 1097, 989, 930, 881, 862, 789, 768, 737.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.01 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.59 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J=7.8, 4.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 235 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 179 $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{isobutene}(56)]$.

参考例 3 9 2

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.72 g) の塩化メチレン(40 ml)溶液にメタクロロ過安息香酸(3.80 g)を 0℃にて加え、攪拌した。30 分後、反応混液にジメチルスルフィド(1.62 ml)を加え、室温にて 30 分攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(3 x 30 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g, 塩化メチレン：メタノール=20 : 1 → 10 : 1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(1.80 g, 7.19 mmol, 98 %)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2976, 2929, 2860, 1697, 1431, 1365, 1263, 1240, 1167, 1115, 1028, 910, 771.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.05 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.59 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J=8.8, 5.9$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=5.9$ Hz).

参考例 3 9 3

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド (760 mg)の塩化メチレン(15 ml)溶液に室温にてトリメチルシリルシアニド (610 μl)を加え 5 分攪拌した後、反応混液に *N,N*-ジメチルカルバミルクロリド (420 μl)を加え 41 時間攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)及びクロロホルム(30 ml)を加え分液し、水層をクロロホルム(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：酢酸エチル=6：1 \rightarrow 2：1)を用いて精製し、白色固体として標題化合物(697 mg)を得た。この白色固体をヘキサン-塩化メチレン系で再結晶を行うことにより、無色針状結晶を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2978, 2933, 2235, 1693, 1685, 1572, 1477, 1458, 1415, 1365, 1267, 1238, 1169, 1161, 1124, 1097, 935, 839, 768.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.05 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.77 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.67 (2H, s), 7.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z 260 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 204 $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{isobutene}(56)]$.

元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値：C, 64.85; H, 6.61; N, 16.20.

実測値：C, 64.89; H, 6.60; N, 16.57.

参考例 3 9 4

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.25 g) のメタノール (40 ml) に室温にて濃塩酸 (40 ml) を加え 100℃ にて 3 時間攪拌した。この反応混液を室温まで放冷後、攪拌されたテトラヒドロフラン (150 ml) 及び炭酸ナトリウム (40 g) 水溶液 (250 ml) に徐々にあけジ-*tert*-ブチルジカーボナート (1.58 g, 7.23 mmol) を室温にて加えた。30 分間攪拌後、反応混液に水 (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 塩化メチレン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、無色オイル状物質として標題化合物 (955 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 3.12 (2H, t, J= 5.9 Hz), 3.77 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.00 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.57 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.98 (1H, d, J= 8.1 Hz).

参考例 3 9 5

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (955 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、室温にて、3N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、2 時間攪拌後、反応液に硫酸アンモニウム (16.0 g) を加え、さらに、濃塩酸を加え pH4 にし、クロロホルム (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、白色固体として 6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボ

ン酸の残渣(874 mg)を得た。この残渣の N,N-ジメチルホルムアミド(40 ml)溶液に、塩化メチレン(40 ml)及び 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(1.42 g)を溶解し、室温にて 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(785 mg)及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(555 mg)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(1.71 ml)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液(200 ml)及び塩化メチレン(100 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 100 g, 塩化メチレン：アセトン=10：1 → 5：1）を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン-メタノール-水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し白色固体として表記化合物(1.44 g)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2978, 2924, 2846, 1697, 1637, 1577, 1479, 1454, 1432, 1365, 1340, 1238, 1166, 733, 577.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.92 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.11 (2H, br t, $J=4.4$ Hz), 3.23 (2H, br t, $J=4.4$ Hz), 3.74 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.78 (2H, br t, $J=4.4$ Hz), 3.90 (2H, br t, $J=4.4$ Hz), 4.59 (2H, s), 7.42 (1H, br d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, br d, $J=7.8$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.92-7.95 (2H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 571 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 515 $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{-isobutene(56), Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 58.89; H, 5.47; N, 9.81; Cl, 6.21; S, 5.61.

実測値: C, 58.59; H, 5.61; N, 9.84; Cl, 6.53; S, 5.66.

参考例 396

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリン メチルエステル (13.8 g)の N,N-ジメチルホルムアミド(140 ml)溶液に室温にてイミダゾール(6.43 g)を加え、0℃にて tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(19.7 ml)を加え、室温で 39 時間攪拌した。反応混液に酢酸エチル(200 ml)及び水(600 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣を精製すること無く、テトラヒドロフラン(100 ml)及びメタノール(100 ml)に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(7.20 g)を徐々に加えた。0℃にて 2 時間攪拌後、室温にて 1 時間攪拌し、反応混液に酢酸エチル(100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液(300 ml)及び水(300 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 500 g、ヘキサン：酢酸エチル=10:1 → 1:1)を用いて精製し、白色固体として表記化合物(24.9 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 3.63-3.85 (5H, m), 5.07 (1H, br s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m).

参考例 397

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール(3.03 g)の塩化メチレン(100 ml)溶液に室温にてデスーマーチン ペリオディナン(3.60 g)を加え 30 分攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)及び 10%亜硫酸ナトリウム水溶液(50 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル

150 g、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 → 3：1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(2.97 g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (9H, s), 1.46 (9H, s), 3.93 (1H, dd, $J=3.9, 10.3$ Hz), 4.18 (1H, d, $J=2.9, 10.3$ Hz), 4.27-4.35 (1H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 9.66 (1H, s).

参考例 398

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

ジイソプロピルアミン(2.35 ml)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に 0℃にて *n*-ブチルリチウム(1.66*N* ヘキサン溶液、9.20 ml)を加え 30 分攪拌した反応液に、-78℃にて *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(2.77 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を加え 1.5 時間攪拌した。この反応液に-78℃に冷却した 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)プロパナール(2.97 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を滴下後、徐々に昇温し、13 時間攪拌した。水(150 ml)及びジエチルエーテル(350 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)及び飽和食塩水(3 x 100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を塩化メチレン(20 ml)に溶解し、濃塩酸を滴下し、pH5 に調製し、1 時間攪拌した。さらに濃塩酸を滴下し pH4 とし、1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)及び塩化メチレン(20 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル＝8：1 → 4：1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(2.20 g)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2931, 2856, 1738, 1697, 1473, 1427, 1392, 1367, 1350, 1331,

1232, 1167, 1144, 1109, 1066, 822, 739.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.08 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.89 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 4.32 (2H, s), 4.85 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 7.30-7.48 (6H, m), 7.60-7.75 (4H, m).

MS (FAB/m-NBA/NaCl) m/z 613 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

参考例 3 9 9

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(2.10 g)のピリジン(20 ml)溶液に0℃にてフッ化水素-ピリジン混合物(5.0 ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を攪拌された酢酸エチル(50 ml)及び氷水(300 ml)にあけた後、分液し、水層を酢酸エチル(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル=3：1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(882 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 2976, 2931, 1736, 1695, 1419, 1365, 1350, 1323, 1234, 1167, 1144, 1105, 754.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 1.60 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.45-3.70 (1H, br), 3.64 (2H, br s), 4.29 (2H, s), 4.59 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.01 (1H, s).

MS (FAB/m-NBA/NaCl) m/z 375 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

参考例 4 0 0

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ

[3,2-c]ピリジン

1,5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(14.0 mg)の塩化メチレン(2.0 ml)溶液に室温にてデスマーチン ペリオディナン(34.0 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 ml)、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(9.8 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2976, 2933, 1741, 1697, 1660, 1479, 1413, 1367, 1346, 1298, 1281, 1234, 1165, 1146, 1103, 895, 850, 768.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 1.63 (9H, s), 2.96 (2H, br t, $J=5.4$ Hz), 3.68 (2H, br t, $J=5.4$ Hz), 4.37 (2H, s), 6.97 (1H, s), 10.14 (1H, br s).

MS (FAB/m-NBA) m/z 351 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 295 $[(\text{M}+\text{H-isobutene}(56))^+]$,
239 $[(\text{M}+\text{H}-2 \times \text{isobutene}(56))^+]$.

参考例 401

1,5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

1,5-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (44.0 mg)の tert-ブタノール(2.0 ml)溶液に、室温にて、2-メチル-2-ブテン(150 μl)及び亜塩素酸ナトリウム(102 mg)とリン酸二水素ナトリウム(135 mg)の水(6.0 ml)溶液を加えた。21時間攪拌後、反応液にジエチルエーテル(10 ml)及び水(10 ml)を加え、硫酸アンモニウムを飽和するまで加え分液し、ジエチルエーテル(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで

乾燥後、減圧下濃縮し、白色泡状物質として 1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン-2-カルボン酸の残渣を得た。この残渣の *N,N*-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)溶液に、塩化メチレン(2.0 ml)及び 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(55.0 mg)を溶解し、室温にて 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(30.5 mg)及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(21.5 mg)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(67.0 ml)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液(10 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝10：1）を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン－メタノール－水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し無色透明カラメル状物質として表記化合物(50.0 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2981, 2929, 2860, 1743, 1693, 1647, 1456, 1421, 1367, 1348, 1325, 1279, 1236, 1165, 1103, 955, 945, 729.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.83 (2H, br t, $J=5.6$ Hz), 3.04 (2H, br), 3.17 (2H, br), 3.55 (2H, br), 3.62 (2H, br t, $J=5.6$ Hz), 3.82 (2H, br), 4.25 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=1.7, 8.5$ Hz), 7.87-7.98 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB/*m*-NBA/NaCl) m/z 681 [(*M*+Na) $^+$], 581 [(*M*+Na-Boc(100)) $^+$],
525 [(*M*+Na-Boc(100)-isobutene(56)) $^+$].

参考例 402

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウ

ム塩 (293 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (294 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (214 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (303 mg) を室温にて加えた。38 時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び水 (200 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 2 : 1) を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物 (300 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.83, (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.53 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.38 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 367 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 311 ($\text{M} - \text{isobutene} + \text{H}$) $^+$, 267 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

参考例 403

チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

3-(*tert*-ブトキシアミノ)-4-メルカプトピリジン (9.20 g) をぎ酸 (60 ml) に溶解させ、4 時間加熱還流させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに 5 規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) を加えたのち、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り標題化合物を無色固体 (3.97 g) として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.93 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

参考例 404

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン (700 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (80 ml) に溶解させ、よう化メチル (0.65 ml) を加えた後、80 °C で 4 時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを水 (100 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (583 mg) を加え室温で 1 時間攪拌させた。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 25 : 1) により精製し、標題化合物 (596 mg) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t, *J* = 2.0 Hz), 8.61 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 155 (M+H)⁺.

参考例 405

5-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン (583 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、-78 °C で *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54 M, 2.70 ml) を滴下し 10 分攪拌させたのち 0 °C まで昇温させ 30 分攪拌させた。反応液を-78 °C まで冷却させたのち炭酸ガスを 15 分吹き込み、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (820 mg) を淡褐色泡状固体として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FD) *m/z* 199 (M+H)⁺.

参考例 406

チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 4 0 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.07 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.22 (1H, s).

参考例 4 0 7

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

参考例 4 0 4 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.80-2.92 (4H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.83 (2H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z 183 (M + H)⁺.

参考例 4 0 8

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸
リチウム塩

参考例 4 0 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 227 (M + H)⁺.

参考例 4 0 9

1-ベンゾイル-3-ブromo-2-メチル-4-ピペリドン

シアン化銅 (197 mg) をジエチルエーテル (50 ml) に懸濁させ、-78 °C でメチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (1.10 モル, 4.00 ml) を滴下し 0 °C まで昇温させた。反応液を 10 分間攪拌させ、再度-78 °C まで冷却した。*N*-ベンゾイルアザシクロヘキサ-2-エン-4-オン (400 mg) (*Can. J. Chem.*, 1981, 3136-3140) のジエチルエーテル溶液 (5 ml) を-78 °C で滴下し 30 分攪拌させた。反応液に

トリメチルシリルクロライド (0.53 ml, 4.20 mmol) を滴下したのち、室温まで昇温させた。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをアセトン (10 ml) に溶解させ、氷冷下で、酢酸ナトリウム (135 mg)、水 (2 ml)、*N*-ブromoコハク酸イミド (292 mg) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に 2 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え 30 分攪拌させたのち酢酸エチルを加え、有機層を分取した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) により精製し、標題化合物 (240 mg) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.20-2.40 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 3.18-3.58 (2H, m), 4.01 (1H, br s), 4.15-4.62 (1/2H, m), 4.80-5.28 (1/2H, m), 7.40-7.55 (5H, m).

MS (FAB) m/z 296 (M^+ , Br^{79}), 298 (M^+ , Br^{81}).

参考例 410

6-ベンゾイル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン

1-ベンゾイル-2-メチル-3-ブromo-4-ピペリドン (240 mg) をブタノール (20 ml) に溶解させ、チオホルムアミド (160 mg) を加え 100 °C で 2.5 時間攪拌させた。反応液を室温まで冷却させたのち、セライトろ過しろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) により精製し、標題化合物 (56 mg) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (3H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.88-3.10 (2H, m), 3.41 (1H, br s), 3.94 (1H, br s), 5.97 (1H, br s), 7.38-7.48 (5H, m), 8.70 (1H, s).

MS (FAB) m/z 259 (M+H)⁺.

参考例 4 1 1

6-*tert*-ブトキシカルボニル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン

水素化ナトリウム (60% 油性、270 mg) を氷冷下でブタノール (70 ml) に加え 30 分攪拌した。反応液に 6-ベンゾイル-7-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン (240 mg) のブタノール溶液 (5 ml) を加え、4 日間加熱還流させた。反応液に水 (5 ml) を加え 30 分加熱還流させたのち、室温まで冷却しジ-*tert*-ブチル ジカルボネート (883 mg) を加え室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに 3 規定 塩酸 (10 ml) と酢酸エチルを加え分配し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) により精製し、標題化合物 (168 mg) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, d, J = 5.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.27-4.50 (1H, m), 5.23-5.52 (1H, m), 8.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z 255 (M+H)⁺.

参考例 4 1 2

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 4 0 5 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.38-1.40 (3H, m), 1.43 (9H, s), 2.60-2.82 (2H, m), 3.11 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 5.10-5.32 (1H, m).

MS (FAB) m/z 298 M⁺.

参考例 4 1 3

4-エトキシカルボニルチアゾール

ホルムアミド (100 ml) を氷冷下攪拌し、五硫化二リン (27.48 g) を固体のまま加えた。室温で一晩攪拌した。水 (200 ml) を加え、ついでジエチルエーテルで抽出 (8 x 200 ml) し、集めた有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物としてチオホルムアミド (35.8 g) を得た。この油状物に、攪拌しながら臭化ピルビン酸エチルを (20.0 g) 加えた。反応液にエタノール (100 ml) を加え、その後さらに臭化ピルビン酸エチル (45.04 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、茶色油状物として標題化合物 (42.73 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (EI) m/z 157 M^+ .

参考例 4 1 4

4-ホルミルチアゾール

4-エトキシカルボニルチアゾール (15.2 g) を乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) に溶かし、 -78°C に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 モル ヘキサン溶液, 102 ml) を滴下し、 -78°C を保ち 1 時間攪拌した。メタノール (20 ml) を加え、室温まで昇温した後、セライトろ過した。沈殿をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで洗浄し、さらに沈殿を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した後、塩化メチレンに溶かし、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色固体として標題化合物 (7.37 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.15 (1H, s).

MS (EI) m/z 113 M^+ .

参考例 4 1 5

4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール

4-ホルミルチアゾール (10.9 g) をイソプロピルアルコール (100 ml) に溶かし、フッ化カリウム (280 mg)、ニトロメタン (14.46 g) を加え、60-65°C で 2 時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をベンゼン (50 ml) に溶かし、無水酢酸 (12.29 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (588 mg) を加え、2 時間緩やかに加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、鮮黄色の結晶として標題化合物 (8.73 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.78 (3H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, m), 8.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (EI) m/z 170 M^+ .

参考例 4 1 6

4-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (2.41 g) を乾燥させたテトラヒドロフラン (50 ml) へ加えた。この懸濁液へ 4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール (10.8 g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (90 ml) を滴下した。同温で 40 分攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (15 g) を加え、室温で 45 分攪拌した。セライトろ過し、沈殿から有機物を熱メタノールで抽出した。有機層を合わせて溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン (50 ml)、炭酸ナトリウム (3.4 g)、ジ-*tert*-ブチル ジ

カルボナート (13.86 g) を加え、2 時間室温で攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ4 X 20 cm, ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 3 : 2) で精製し、茶色油状物として標記化合物 (2.86 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13, 1.16 (total 3H, d each, $J = 6.6, 6.4$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.91-3.09 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

MS (FAB) m/z 243 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 1 7

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*d*]ピリジン

4-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール (1.07 g) をエタノール (26 ml) に溶かし、パラホルムアルデヒド (90% を 2.94 g)、1 規定塩酸エタノール溶液 (13 ml) を加え、封管に入れ 100°C で 28 時間攪拌した。途中、室温まで冷却して蓋をゆるめ、封管内圧を下げる操作を数回行った。その後溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン (18 ml)、トリエチルアミン (2.6 ml)、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (1.45 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、淡黄色固体の標記化合物 (625 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.77 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.09-3.14 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.84 (1H, br s), 5.06 (1H, br s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z 255 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 1 8

4-ホルミル-2-(*trans*- β -スチリル)オキサゾール

4-エトキシカルボニル-2-(*trans*- β -スチリル)オキサゾール (8.57 g)

(*J. Org. Chem.* 1996, 61, 6496-6497) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、-78 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 モル ヘキサン溶液, 66.0 ml) を滴下した。15 分攪拌後、メタノール (11 ml) を滴下し 1 時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸エチル (200 ml) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 5:1 → 塩化メチレン: メタノール = 10:1) を用いて精製し、無色針状結晶として標題化合物 (5.86 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.96 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

MS (FAB) m/z 200 (M + H)⁺.

参考例 4 1 9

2-(*trans*- β -スチリル)-4-ビニルオキサゾール

臭化(メチル)トリフェニルホスホニウム (8.16 g, 22.8 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、0 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.54 規定ヘキサン溶液, 14.2 ml) を滴下し室温で 30 分攪拌した。反応混液を再び 0 °C に冷却し、4-ホルミル-2-(*trans*- β -スチリル)オキサゾール (3.64 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、室温に昇温した。2 時間攪拌後、水 (200 ml) 及び酢酸エチル (100 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わ

せて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) を用いて精製し、淡黄色オイルとして標題化合物 (2.84 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.33 (1H, dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz), 5.98 (1H, dd, $J = 17.6, 1.5$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.49-7.56 (4H, m).

MS (FAB) m/z 198 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 2 0

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(*trans*- β -スチリル)オキサゾール

2-(*trans*- β -スチリル)-4-ビニルオキサゾール (13.0 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、0 °C にて、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (0.5 モル テトラヒドロフラン溶液, 158 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混液に 0 °C にて、水 (10 ml) 、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) 及び過酸化水素水 (80 ml) を順次滴下し、室温にて 6 時間攪拌した。反応混液に水 (600 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチルのみ) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (14.1 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.69 (1H, br s), 2.80 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.90-3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.43-7.56 (3H, m).

MS (FAB) m/z 216 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 2 1

N-[2-[2-(*trans*-β-スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(*trans*-β-スチリル)オキサゾール (292 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にフタルイミド (200 mg)、トリフェニルホスフィン (357 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (214 μl) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (447 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.98 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.03 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.71 (2H, dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz), 7.84 (2H, dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz).

MS (FAB) *m/z* 345 (M + H)⁺.

参考例 4 2 2

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(*trans*-β-スチリル)オキサゾール

N-[2-[2-(*trans*-β-スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド (6.40 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒドラジン・1水和物 (1.50 ml) を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン・1水和物 (500 μl) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) 及びジ-*tert*-ブチルジカルボナート (13.4 g, 61.4 mmol) を室温にて加えた。30分攪拌後分液し、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (5.06 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.46 (2H, dt, *J* = 5.9, 6.6 Hz), 4.92 (1H, br s), 6.91 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 7.29-7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d,

$J = 16.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 315 ($M + H$)⁺.

参考例 4 2 3

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*trans*- β -スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(*trans*- β -スチリル)オキサゾール (190 mg) のトルエン (15 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (54.5 mg) 及び *p*-トルエンスルホン酸 (7.2 mg) を室温にて加えた。1 時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル (15 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え分液した。水層を酢酸エチル (10 ml) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (153 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.29-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 327 ($M + H$)⁺.

参考例 4 2 4

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*trans*- β -スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (803 mg) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液にアセトン (8.0 ml)、水 (4.0 ml)、*N*-メチルモルホリンオキシド (577 mg) 及び四酸化オスミウム (0.039 モル水溶液, 3.20 ml) を室温にて加え、終夜攪拌した。反

応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液にメタノール (8.0 ml)、水 (8.0 ml)、及びメタ過ヨウ素酸ナトリウム (790 mg) を室温にて加えた。3 時間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30 ml) 及び水 (50 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (234 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s).

このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

参考例 4 2 5

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン.

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (225 mg) のメタノール (9.0 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220 mg) 及び二酸化マンガン (780 mg) を室温にて加え、30 分攪拌後、酢酸エチルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2 → 1 : 1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (120 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).

MS (FAB) m/z 283 ($M + H$)⁺.

参考例 4 2 6

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (311 mg) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml) 及び水酸化リチウム (25.0 mg) を室温にて加え、10 分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、無色固体として標題化合物 (280 mg) を得た。この残渣は精製することなく、次反応に用いた。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (9H, s), 3.31 (2H, s), 3.60 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.42 (2H, s).

参考例 4 2 7

2-メトキシカルボニル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (500 mg) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え 10 分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20 ml)、トリエチルアミン (495 μ l)、酢酸 (205 μ l)、ホルマリン (230 μ l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570 mg) を室温にて加えた。15 分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1 \rightarrow 10 : 1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (257 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.52 (3H, s), 2.72-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J=1.7$ Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB) m/z 197 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 2 8

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-メトキシカルボニル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (250 mg) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml) 及び水酸化リチウム (30.0 mg) を室温にて加え、10 分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の *N,N*-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (260 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (189 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (268 mg) を室温にて加えた。63 時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (150 ml) で洗浄し、さらに、この水層を塩化メチレン (3 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 1 : 1 \rightarrow 1 : 3) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (359 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.71 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 3.51 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.22 (2H, t, $J=5.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 351 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 2 9

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (9.30 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に室温にて *N,N*-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (18.6 ml) を加え、3 日間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のエタノール (120 ml) 溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩 (19.5 g) 及びナトリウムエトキシド (13.2 g) を加え、5 時間加熱還流した。放冷後、反応混液に水 (700 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1 → 15 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (1.82 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.52 (2H, s), 8.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z 282 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 430

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (2.20 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、室温にてメタクロロ過安息香酸 (3.37 g) を加えた。4 時間攪拌後、反応混液に 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、分液し、水層を塩化メチレン (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (2.34 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.71 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 314 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 3 1

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロシアノ[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (330 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム (425 mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (261 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.02 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.68 (2H, s), 8.55 (1H, s).

MS (FAB) m/z 261 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 3 2

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (814 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5.0 ml) を加え、100 °C で1時間攪拌した。放冷後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.20 ml) 及

び ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (1.03 g) を加えた。室温にて 1 時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン = 6 : 1 → 3 : 1) を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物 (619 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.71 (2H, s), 8.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z 294 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 3 3

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 3 7 1 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-2.60 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, s), 6.50 (1H, s).

参考例 4 3 4

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B - 6 2 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.45-3.55 (6H, m), 3.76 (4H, br s), 6.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z 350 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 3 5

2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸 メチルエステル

参考例 3 6 3 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.65-4.72 (2H, m), 4.73 (2H, s), 7.29 (0.5H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (0.5H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (0.5H, s), 7.96 (1H, s),

7.98 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 278 ($M + H$)⁺.

元素分析: C₁₅H₁₉NO₄として

計算値: C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05.

実測値: C, 64.94; H, 7.13; N, 4.96.

参考例 3 6 8 と同様に参考例 4 3 6 ~ 参考例 4 3 7 に示す化合物を合成した。

参考例 4 3 6

2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 4.70-4.72 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.32 (0.5H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (0.5H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.97 (0.5H, s), 8.02 (1H, s), 8.04 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 264 ($M + H$)⁺.

元素分析: C₁₄H₁₇NO₄として

計算値: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32.

実測値: C, 63.79; H, 6.65; N, 5.12.

参考例 4 3 7

4-*tert*-ブトキシカルボニル-3-カルボキシメチル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.33 (9H, s), 2.12-2.25 (1H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.35-3.57 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 4.43 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 480 ($M + Na$)⁺

参考例 4 3 8

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[*N*-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル]-ピペラジン

参考例 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 2.30-2.90 (3H, m), 3.03-4.15 (7H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 6.95 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 10.01-10.70 (1H, br m).

FAB-MS m/z 502 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 504 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 3 9

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル-インドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (2.5 g) をテトラヒドロフラン-メタノール (10/1 55 mL) に溶解し、リチウムボロヒドリド (135 mg) を加え 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去後、水、クロロホルムを加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) に付し、無色油状物として標題化合物 (1.84 g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.98-4.42 (9H, m), 7.42-7.59 (6H, m), 8.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 584 $[(\text{M} + \text{H})^+]$.

参考例 4 4 0

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-

プトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン

参考例 2 8 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 5.4, 17.4$ Hz), 2.95-3.15 (5H, m), 3.72 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.94 (1H, m), 4.73 (1H, m), 7.40-7.58 (6H, m), 8.00 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.62 (1H, s).

参考例 4 4 1

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-プトキシカルボニル)-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル]ピペラジン

参考例 2 6 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.68 (4H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.83-3.20 (12H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (4H, s), 4.0-4.25 (2H, m), 7.39-7.58 (6H, m), 8.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).
MS (FAB) m/z 709 [$(\text{M} + \text{H})^+$].

参考例 4 4 2

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-プトキシカルボニル)-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-プトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル)ピペラジン (440 mg) と、エチレングリコール (71 mg) をトルエン (10 mL) に溶解し、 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mg) を加え 60°C に加熱して 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、無色アモルファスとして標題化合物 (460 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.49–3.95 (3H, m), 3.66–4.13 (8H, m), 4.78 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.42–7.58 (5H, m), 8.02 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 626 $[(M + H)^+]$.

参考例 4 4 3

1, 4-ジベンジル-2-[(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン (1.51 g)、フタルイミド (0.790 g)、トリフェニルホスフィン (1.40 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (2.34 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。更に、氷冷下 1, 4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン (0.87 g)、フタルイミド (0.486 g)、トリフェニルホスフィン (0.81 g)、テトラヒドロフラン (5 ml) を加え、アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (1.34 ml) を加え、室温で 18 時間半攪拌した。更に、氷冷下フタルイミド (0.405 g)、アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (1.10 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィーに 2 回 (1 回目 3%メタノール-塩化メチレン、2 回目 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 3) 付し粗生成物を得た。この粗生成物を、ヘキサン-塩化メチレンより結晶化し、ろ取し、ろ取物をヘキサンで洗浄することにより、標題化合物 (0.243 g) を無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30–2.40 (4H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 2.95–3.10 (2H, m), 3.40–3.55 (2H, m), 3.60–3.65 (1H, m), 3.75–3.80 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 7.10–7.35 (10H, m), 7.70–7.75 (2H, m), 7.80–7.85 (2H, m).

MS (FAB) m/z 426 $(M+H)^+$.

参考例 4 4 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)ピペラジン-2-イル]-3-[(1,4-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

参考例 2 6 6 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.77-2.88 (2H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 3.69-3.72 (3H, m), 3.81 (1H, broad d, $J = 12.6$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.99 (2H, dd, $J = 1.1, 7.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 599 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 601 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 4 5

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン (0.660 g, 2 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.577 g, 2.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にフェノール (0.188 g, 2 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液、アゾジカルボン酸ジエチル (0.35 ml, 2.2 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / *n*-ヘキサン = 1 / 4) により精製を行うことにより標題化合物 0.611 g (75%) を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.91-1.96 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.81-3.00 (2H, broad), 3.94-3.98 (6H, m), 4.40 (1H, broad), 6.86 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.23-7.27 (2H, m).

MS (FAB) m/z 407 $(M + H)^+$.

参考例 4 4 6

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-フェノキ

シエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.81-1.86 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.93-3.07 (4H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.05 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.40-7.45 (4H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 8.00 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 560 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 562 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 4 7

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

参考例 4 4 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.99-2.04 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, broad), 4.00-4.12 (6H, broad m), 4.46 (1H, broad), 7.09-7.12 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.67-7.75 (3H, m).

MS (FAB) m/z 457 $(\text{M} + \text{H})^+$.

参考例 4 4 8

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イ)スルホニル]-3-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.89-1.95 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.92-3.09 (4H, m), 3.79 (1H, broad d, $J = 10.9$ Hz), 3.87 (1H, broad d, $J = 12.2$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.39-7.48 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 610 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 612 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 4 9

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン

参考例 2 6 6 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01 (9H, s), 1.55-1.61 (2H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 2.88-3.01 (4H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 7.33-7.45 (10H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.61-7.64 (4H, m), 8.01 (2H, dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 722 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 5 0

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 6 3 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.32 (1H, broad), 3.58-3.62 (2H, m), 3.92 (2H, broad d, $J = 12.4$ Hz), 4.42 (1H, broad), 7.29 (1H, s), 7.32-7.43 (10H, m), 7.51-7.58 (5H, m), 7.99-8.01 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 822 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 5 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン (4.48 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にふっ化テトラブチルアンモニ

ウム, 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (5.5 ml) を加え、室温で 3 時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 / 9-1 : 0) により精製を行うことにより標題化合物 (0.75 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.33 (9H, s), 1.74-1.77 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.85-3.88 (1H, broad d, J = 13.2 Hz), 4.25 (1H, broad), 4.43 (1H, broad), 6.98 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m).

MS (FAB) m/z 444 ($M + H$) $^+$.

参考例 4 5 2

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン (5.05 g)、塩化 *p*-トルエンスルホン (4.34 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液を 0°C に冷却し、トリエチルアミン (11 ml) を滴下した。0°C で 1 時間、室温で 1 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、1 規定塩酸、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 - 1 / 1) により精製を行うことにより標題化合物 4.82 g を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (18H, s), 1.78-1.84 (1H, m), 1.94 (1H, broad), 2.44 (3H, s), 2.86 (3H, broad), 3.85 (2H, broad), 3.97-4.07 (3H, m), 4.21 (1H, broad), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz).

MS (FAB) m/z 485 ($M + H$) $^+$.

参考例 4 5 3

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

水素化ナトリウム (60%, 57 mg) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) 懸濁液に 2-オキサゾリドン (0.122 g) を加え、90°C で 1 時間攪拌した。1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシロキシエチル)ピペラジン (0.686 g) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を加え、90°C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより標題化合物(0.515 g) を無色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46(8H, s), 1.47 (10H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.39-3.64 (2H, m), 3.85-4.05 (2H, broad), 4.00 (2H, broad d, *J* = 13.4 Hz), 4.09-4.28 (2H, m), 4.30-4.34 (2H, m).

MS (FAB) *m/z* 400 (M + H)⁺.

参考例 4 5 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51-1.76 (2H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.83 (1H, broad d, *J* = 11.7 Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, *J* = 9.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 553 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 555 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

参考例 4 5 5

4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール

室温で4,5-ジメチルチアゾール (5.00 g)、*N*-ブロモこはく酸イミド (15.7 g) お

よび α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル=1:4) で精製して標題化合物 (5.24 g, 44%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

参考例 4 5 6

5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*d*]ピリダジン

氷冷下、4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (600 mg) および 1,2-ジメチルヒドラジン 二塩酸塩 (294 mg) をエタノール (20 ml) に懸濁させ、この反応液にトリエチルアミン (1.23 ml) を一気に加えて室温で 30 分間、50℃で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製して標題化合物 (90 mg, 24%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br s), 8.68 (1H, s).

MS (FAB) m/z 170 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

参考例 4 5 7

3-(メトキシカルボニルメチル)-1-[[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

参考例 2 2 6 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25 (9H, s), 2.38 (1H, dd, $J=16.2, 8.8$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J=16.2, 4.2$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=12.5, 10.0$ Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.9, 1.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 574 (M + H)⁺.

参考例 4 5 8

1,4-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

参考例 2 9 3 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (18H, s), 1.95-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70-3.10 (5H, m), 3.25 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.75 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.80-4.30 (4H, m).

MS (FAB) m/z 464 (M+H)⁺.

参考例 4 5 9

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.10 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.60-3.85 (6H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

MS (FAB) m/z 617 [(M+H)⁺, Cl³⁵], 619 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

参考例 4 6 0

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチルピペラジン

参考例 2 8 4 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46-1.47 (18H, m), 2.70-4.400 (10H).

参考例 4 6 1

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン

参考例 2 8 5 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45-1.50 (18H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.70-4.00 (2H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 9.59 (1H, s).

MS (FAB) m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 4 6 2

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピペラジン

50 ml 二頸フラスコ中に、水素化ナトリウム (141 mg, 油性 60%) を入れ、アルゴン置換した。次いでテトラヒドロフラン (5 ml) を加え、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート (700 μl) を加え、室温で 15 分攪拌した。この反応液を再び冷却し、氷冷下 1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン (911 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解した液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、更に酢酸エチルを加えて分液操作後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) に付し、標題化合物 (920 mg, 83%) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.30 (3H, m), 1.40-1.50 (18H, m), 2.75-3.20 (3H, m), 3.80-4.80 (6H, m), 5.93 (1H, dd, $J = 15.9, 2.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 15.9, 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 385 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 4 6 3

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例 2 8 7 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.80-4.20 (6H, m).

MS (FAB) m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

参考例 4 6 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.30-1.80 (3H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 540 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Cl^{35}], 542 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Cl^{37}].

参考例 4 6 5

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

シアニ化カリウム (85.0 mg) の水溶液 (3.0 ml) に1, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブromoエチル)ピペラジン (393 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液を加え110 °Cにて3時間加熱攪拌した。エタノールを減圧下留去した後、塩化メチレン (100 ml) を加え、有機層を水相が中性になるまで蒸留水で洗浄した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15 g, ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、標題化合物 (145.0 mg, 43%) を白色固体として得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.47 (12H, s), 1.49 (6H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.92-2.10 (1H,

m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.80-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m).
MS(FAB) m/z 340 (M+H)⁺.

参考例 4 6 6

4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.65-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 12.5, 9.5 Hz), 2.85-3.10 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 9.0 Hz).

MS(FAB) m/z 493 [(M+H)⁺, Cl³⁵], 495 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

参考例 4 6 7

2-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール

200 mL のナスフラスコに 1, 4-シクロヘキサンジオン エチレンケタール (7.80 g) を加え、シクロヘキサン (20 mL) に溶解し、ピロリジン (4.35 mL)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (48.0 mg) を加えディーンスタークで水をトラップしながら加熱還流した。70 分後、室温まで冷却し、溶媒をデカントし、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール (15 mL) に溶解し、水浴で温度が上がらないように注意しながら硫黄粉末 (1.60 g) を加え 15 分後シアナミド (2.10 g) のメタノール (10 mL) 溶液を 20 分で滴下した。14 時間後、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 300 g, 塩化メチレン : メタノール = 100 : 5 → 10 : 1) に付し、暗緑色固体として標題化合物 (8.89 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.74 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.81

(2H, s), 4.02 (4H, s), 4.77 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 213 ($M + H$)⁺.

参考例 468

2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

100 mL のナスフラスコに塩化銅 (II) (760 mg) を加え、アセトニトリル (10 mL) に溶解し水浴で冷却しながら亜硝酸 *tert*-ブチル (730 mg) を一度に加えた。10 分後 2-アミノ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (1.00 g) を約 50 分で加え、その後室温で 1 時間攪拌した。ついで、65°C に加熱し 2 時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (5 g) を加えた後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に付し、黄色油状物として標題化合物 (860 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.00 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.91 (4H, m), 4.03 (4H, s).

MS (FAB) m/z 232 [$(M + H)^+$, C1³⁵], 234 [$(M + H)^+$, C1³⁷].

参考例 469

6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

100 mL のナスフラスコに 2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (860 mg) を加えメタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (100 mg)、酢酸ナトリウム (305 mg) を加え 4.5 気圧の水素気流下攪拌した。17 時間後、パラジウムを濾過後溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、淡黄色油状物として標題化合物 (720 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.04 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.03 (4H, m), 4.05 (4H, s), 8.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z 198 (M + H)⁺.

参考例 4 7 0

(6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルボン酸 リチウム塩

参考例 3 7 1 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 1.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.34-3.44 (4H, m), 3.95 (4H, s).

参考例 4 7 1

2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-7*H*ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 7 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.66-2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 157 (M + H)⁺.

参考例 4 7 2

2-クロロ-4, 5-ジヒドロ-7*H*ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 8 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.85-2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.73 (2H, s).

MS (FAB) m/z 175 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 177 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

参考例 4 7 3

4, 5-ジヒドロ-7*H*ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 9 と同様に標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.97-3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.87 (2H, s),

8.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z 142 ($M + H$)⁺.

参考例 474

(4,5-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボン酸 リチウム塩

200 mL の三口フラスコに 4,5-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3,d]チアゾール (1.14 g) を加えエーテル (30 mL) に溶解し、-78℃に冷却後 1.6 M ブチルリチウム (6.6 mL) を加え攪拌した。20 分後炭酸ガスを導入し、15 分程してから導入を止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで無色アモルファス状物質として標題化合物 (1.65 g) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.73 (2H, s).

参考例 475

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(フェニルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06 g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちベンゼンスルホンアミド (685 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.64 mL)、カルボニルジイミダゾール (353 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え析出した固体をろ去した。ろ液を1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ3.0 × 10.0 cm、ジクロロメタン:メタノール = 100:1) により精製し淡褐色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (10 mL) に溶解

しトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で1 分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (496 mg, 31%) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.60-2.75 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93, (2H, d, J = 7.1 Hz), 12.53 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 499 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 7 6

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル] ピペラジン (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06 g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちメタンスルホンアミド (415 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.64 ml) を加え、室温で1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 3.0 \times 10.0 cm、ジクロロメタン:メタノール = 100:1) により精製し標題化合物 (518 mg, 44%) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.33 (9H, s), 2.23-2.60 (3H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 3.05 (1H, br s), 3.21 (3H, s), 3.52-3.70 (2H, m), 3.84-3.97 (1H, m), 4.56 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 11.84 (1H, s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 557 $[(\text{M} + \text{Na})^+, \text{Cl}^{35}]$, 559 $[(\text{M} + \text{Na})^+, \text{Cl}^{37}]$.

参考例 4 7 7

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(*N*-メチル-*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン (347 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し炭酸水素ナトリウム (55 mg)、よう化メチル (0.05ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で1回ずつ順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ1.7 × 12.0 cm、ジクロロメタン：メタノール = 200 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (1 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (189 mg, 43%) を無色泡状物質として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.60-2.80 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.61-3.80 (4H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 7.50 (1H, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 12.54 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 449 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 451 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

参考例 4 7 8

N-メタンスルホニルヒドラジン 塩酸塩

t-ブチルカルバザート (2.64 g) をピリジン (30 ml) に溶解し、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1.62 ml) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下留去した。得られた残さをヘキサンと酢酸エチルにより固化し淡黄色固体を得た。このものをジクロロメタン (20 ml) に溶解し飽和塩酸エタノール (20 ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチルより固化しN-メタンスルホニルヒドラジン (1.67 g, 57%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.25 (3H, s), 9.80 (br s, 9.80).

MS (FAB) m/z 111 (M + H) $^+$.

参考例 479

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (600 mg)、N-メタンスルホニルヒドラジン (192 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (200 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (301 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 3.0 \times 8.0 cm、ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (278 mg, 38%) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.51-2.82 (3H, m), 2.96 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.60-3.85 (4H, m), 7.07 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz),

7.50 (1H, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 9.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.39 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 12.51-12.57 (1H, m).

MS (FAB) m/z 450 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 452 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

参考例 480

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

参考例 319 で用いた 1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩を縮合剤とする方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.41 (9H, s), 1.85-1.97 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.50-3.00 (3H, m), 2.97 (1H, dt, $J = 3.4, 13.0$ Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.63 (1H, br d, $J = 10.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

MS(FAB) m/z 511 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 513 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

参考例 481

2-[(*N*-ベンジルカルバモイル)メチル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 319 で用いた 1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩を縮合剤とする方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (9H, s), 2.35-2.48 (1H, m), 2.50-2.85 (3H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, s).

MS(FAB) m/z 547 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 549 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

参考例 4 8 2

5 (6)-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール

4-クロロ-1, 2-フェニレンジアミン (14.37 g) のエタノール (100 ml)、水 (15 ml) の混合溶液に、二硫化炭素 (6.60 ml)、水酸化ナトリウム (6.330 g) を加え 3 時間還流した。反応液に活性炭 (4.0 g) を加え、10 分間還流後、吸引濾過した。エタノール (100 ml)、約 70℃の湯 (200 ml)、で沈殿物を洗浄し、得られたろ液に酢酸 (9.0ml)、水 (16.0 ml) の混合液を加えた。減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ) で精製し、さらにアセトン-水、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、乾燥させ標題化合物を (9.03 g) 淡黄色粉末として得た。

m. p. >220℃ (dec).

IR (KBr) cm^{-1} 3116, 3084, 3055, 2952, 1614, 1512, 1475, 1369, 1323, 1190, 1066.

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.15 (2H, s), 7.21 (1H, s).

MS (EI) m/z 184 [M^+ , C^{135}], 186 [M^+ , C^{137}].

参考例 4 8 3

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[5 (6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

5 (6)-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール (1.837 g.) を 20%酢酸水溶液 (60ml) に懸濁させ、7℃以下で塩素ガスを 70 分間吹き込んだ。黄色の沈殿物をろ取し、冷水で洗浄した。得られた黄色固体を 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (3.905 g) の水 (18 ml)、アセトン (20 ml) の混合液に加え、室温で 20 時間攪拌した。アセトンを減圧除去後、沈殿物をろ取し、乾燥させ、標題化合物 (3.16 g) を淡黄色粉末として得た。

m. p. 210-211℃.

IR (KBr) cm^{-1} 3212, 2983, 1666, 1435, 1367, 1356, 1279, 1176, 1165, 1147, 1138, 974, 949.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 3.33-3.41 (4H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 7.30-7.60 (2H, m), 7.72-7.88 (1H, m).

MS (FAB) m/z 401 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 403 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

参考例 484

1-[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (1.406 g) のエタノール (5.0 ml)、ジクロロメタン (4.0 ml) 混合溶液に、飽和塩酸エタノール溶液 (5.0 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1) で精製した。さらに、精製した化合物に 1 規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えて濃縮し、乾燥させ標題化合物 (1.19 g) を吸湿性無色アモルファスとして得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.25-3.80 (8H, m), 7.40-7.50 (1H, br), 7.60-7.80 (2H, br), 9.20-9.55 (1H, br).

MS (FAB) m/z 301 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 303 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例A-1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

室温下、1-[4-(4-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1.19 g) をジクロロメタン (100 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.68 ml) と 6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (W0 96/10022) (691 mg) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール - ジクロロメタン) により精製し、得られた画分にエタノール性1規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をテトラヒドロフランにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (1.05 g, 81%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.95-3.25 (4H, m), 3.43 (2H, br s), 3.60 (2H, br s), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.94 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 492 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 494 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.10; H, 4.50; N, 7.82; Cl, 13.19; S, 5.97.

分析値: C, 58.12; H, 4.67; N, 7.66; Cl, 13.12; S, 6.10.

実施例A-2

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4-*tert*-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン (514 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温にて 45 分間攪拌した。溶媒を留去して得ら

れた残さを氷冷下、ジクロロメタン (100 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.02 ml) と 6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (WO 96/10022) (366 mg) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) で精製し、得られた画分にエタノール性 1 規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をエタノールにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (308 mg, 43%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15-1.30 (3H, m), 2.60-5.40 (9H, m), 7.50 (2/3H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.57 (4/3H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00 (2/3H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.04 (4/3H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 564 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{135}], 566 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.15; H, 4.63; N, 6.89; Cl, 11.63; S, 5.26.

分析値: C, 56.95; H, 4.68; N, 6.70; Cl, 11.36; S, 5.30.

実施例A-3

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン-2-カルボン酸 塩酸塩

実施例A-2で得られた 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩 (152 mg) を氷冷下、エタノール (1 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml)、水 (1 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を滴下し、室温にて90分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定塩酸を加え弱酸性にして析出してきた無色固体を濾取、乾燥することによって無色固体の標題化合物 (62 mg,

42%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.65-5.30 (7H, m), 7.49 (4/5H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.56 (6/5H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 - 8.05 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.35 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 538 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.92; H, 4.32; N, 7.12; Cl, 11.41; S, 5.43.

分析値: C, 54.94; H, 4.42; N, 6.83; Cl, 11.31; S, 5.33.

実施例A-4

1-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ニコチン
ル] ピペラジン 塩酸塩

6-(4-ピリジル) ニコチン酸 塩酸塩 (96 mg) および 1-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) を、ジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、1-ハイドロキベンゾトリアゾール (48 mg) および *N*-メチルモルフォリン (155 μ l) を加えて、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (102 mg) を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応が遅いので、反応液に *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えて3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) にて精製した。溶媒を留去し、残さにテトラヒドロフラン、エタノール性 1規定塩酸を加えて析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体の標題化合物 (105 mg, 55%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.25 (4H, m), 3.46 (2H, br s), 3.76 (2H, br s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

8.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.65 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.80 (1H, m), 9.01 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 493 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 495 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{25}H_{21}N_4O_3ClS \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 54.85; H, 4.42; N, 10.23; Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値: C, 54.57; H, 4.51; N, 10.06; Cl, 13.08; S, 5.87.

実施例 A-5

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、4-(3-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、無色固体の標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.25 (4H, m), 3.47 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.8-7.9 (3H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.55-8.65 (1H, m), 8.75-8.85 (1H, m), 9.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 492 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 494 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{22}N_3O_3ClS \cdot 0.85HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 57.72; H, 4.63; N, 7.77; Cl, 12.12; S, 5.93.

分析値: C, 57.44; H, 4.62; N, 7.68; Cl, 11.99; S, 5.83.

実施例 A-6

4-[4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-1 で得られた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-

(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (300 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、-20 °C にて、3-クロロ過安息香酸 (382 mg) を加え、-20 °C で 21 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて過剰の過酸化物を分解し、ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2-5% メタノール - ジクロロメタン) により精製した。溶媒を留去した後、エーテルを加えて固化させた。濾取して、無色固体の標題化合物 (200 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.90-3.40 (4H, m), 3.40-4.20 (4H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.26 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 508 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 510 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClS} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.78; H, 4.55; N, 8.04; Cl, 6.79; S, 6.14.

分析値: C, 59.82; H, 4.45; N, 7.94; Cl, 6.85; S, 6.29.

実施例 A-7

1-[4-(2-アミノピリジン-5-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[4-[2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ]ピリジン-5-イル] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (128 mg) をジクロロメタン (1 ml) とエタノール (1 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷冷下飽和塩酸エタノール液 (10 ml) を加え、室温で 1 分間攪拌した後、溶媒を留去しイソプロパノールを加えて結晶化させ、濾取乾燥し無色固体の標題化合物 (88 mg, 68%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00-3.20 (4H, m), 3.30-3.90 (4H, m), 7.05 (1/2H, d, J

= 8.8 Hz), 7.06 (1/2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90-8.10 (2H, br), 8.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 507 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 509 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{23}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot 1.2H_2O \cdot 0.8iPrOH$ として

計算値: C, 55.56; H, 5.52; N, 9.13; Cl, 11.55; S, 5.22.

分析値: C, 55.40; H, 5.24; N, 8.85; Cl, 11.79; S, 5.50.

実施例A-8

1-[4-(4-アミノフェニル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホン
ニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様の反応により、1-[4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンニル]ピペラジンを原料として、無色固体の標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.20 (4H, m), 3.25-3.80 (4H, m), 6.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.40 (2H, m), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 508 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.2HCl$ として

計算値: C, 63.18; H, 4.75; N, 8.19; Cl, 8.29; S, 6.25.

分析値: C, 62.93; H, 4.93; N, 7.91; Cl, 7.99; S, 6.36.

実施例A-9

1-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.20 (4H, m), 3.30-3.90 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 513 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 515 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.95; H, 4.11; N, 10.10; Cl, 12.78; S, 11.56.

分析値: C, 51.99; H, 4.19; N, 10.03; Cl, 12.61; S, 11.45.

実施例A-10

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[イミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン (303 mg) を、ジクロロメタン (5 ml) に溶解させ、氷冷下飽和塩酸エタノール液 (30 ml) を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を留去しエーテルを加えて結晶化させ、濾取し、無色固体の標題化合物を (307 mg, 76%) 得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.20 (4H, m), 3.30-3.90 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 483 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 54.94; H, 4.38; N, 10.68; Cl, 13.52; S, 6.11.

分析値 : C, 54.98; H, 4.29; N, 10.62; Cl, 13.56; S, 6.14.

実施例 A-11

1-[4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.90-3.20 (4H, m), 3.30-3.90 (4H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.49 (2H, br s), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 496 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 498 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{ClS} \cdot \text{HCl}$ として

計算値 : C, 54.14; H, 4.35; N, 13.15; Cl, 13.32; S, 6.02.

分析値 : C, 53.94; H, 4.39; N, 12.82; Cl, 13.27; S, 6.07.

実施例 A-12

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例 A-1 で得た 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (300 mg) を室温下、ベンゼン (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、この反応液にヨウ化メチル (1 ml) を加え、さらに同量のヨウ化メチルを 24 時間毎に 3 回加え、4 日間加熱還流した。反応液を減圧留去し、得られた残さをメタノールで洗浄し、濾取、乾燥して

黄色固体の標題化合物 (229 mg, 58%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.03 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.75 (2H, br s), 4.34 (3H, s), 7.59 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.45–8.55 (3H, m), 9.03 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClIS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.74; H, 4.17; N, 6.45.

分析値: C, 49.60; H, 4.09; N, 6.23.

実施例A-13

3-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、実施例A-5で得た 1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.90–3.40 (4H, m), 3.40–4.20 (4H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 7.40–7.45 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.90–8.00 (3H, m), 8.22 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.43 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 508 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{135}], 510 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClIS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.37; H, 4.60; N, 7.99; Cl, 6.74; S, 6.10.

分析値: C, 59.48; H, 4.69; N, 7.74; Cl, 6.73; S, 6.07.

実施例A-14

1-[2-カルボキシ-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[2-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (250 mg) をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (50 ml) を滴下し、室温にて 5 時間攪拌し、溶媒を留去した。残さをメタノールに溶解させ、冷蔵庫で 1 日放置し析出してきた無色固体を濾取、乾燥して無色固体の標題化合物 (550 mg, 28%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.40 (6H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.15-8.30 (4H, m), 8.50 (1H, br s), 8.67 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 13.29 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 538 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.50; H, 4.25; N, 7.71; Cl, 6.50; S, 5.88.

分析値: C, 59.54; H, 4.30; N, 7.37; Cl, 6.35; S, 5.89.

実施例A-15

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、参考例28で得られた 5-(ピリジン-4-イル) チオフェン-2-カルボン酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (4H, br s), 3.74 (4H, br s), 7.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.10-8.15 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30

(2H, m), 8.51 (1H, s), 8.88 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 500 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 52.17; H, 4.20; N, 7.61; Cl, 12.83; S, 11.61.

分析値: C, 52.04; H, 4.22; N, 7.22; Cl, 12.74; S, 11.57.

実施例A-16

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[5-(ピリジン-4-イル) フラン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、参考例29で得た 5-(ピリジン-4-イル) フラン-2-カルボン酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.13 (4H, br s), 3.30-4.00 (4H, m), 7.21 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10-8.30 (5H, m), 8.51 (1H, s), 8.85-8.90 (2H, m).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 484 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 53.74; H, 4.32; N, 7.83; Cl, 13.22; S, 5.98.

分析値: C, 53.51; H, 4.36; N, 7.57; Cl, 13.21; S, 5.97.

実施例A-17

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、参考例30で得た 4-(ピリジン-2-イル) 安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br), 3.60–4.00 (4H, br), 7.46 (3H, br), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.94–8.05 (2H, br), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.70 (1H, br).

MS (FAB) m/z 492 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 494 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.53; H, 4.62; Cl, 12.41; N, 7.74; S, 5.91.

分析値: C, 57.55; H, 4.52; Cl, 12.64; N, 7.61; S, 6.03.

実施例 A-18

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-17 と同様の反応により、4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.19 (4H, br), 3.46 (2H, br), 3.75 (2H, br), 7.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.50–7.58 (1H, br), 7.53 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.13 (2H, m), 8.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 468 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 470 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{EtOH} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.42; H, 4.89; Cl, 13.54; N, 8.02; S, 6.12.

分析値: C, 56.51; H, 4.83; Cl, 13.46; N, 8.10; S, 5.99.

実施例 A-19

2-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボ

ニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、実施例 A-17 で得られた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.11 (4H, br), 3.63 (2H, br), 3.87 (2H, br), 7.27 (1H, m), 7.33 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.39-7.41 (1H, br), 7.40 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 508 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 510 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 61.47; H, 4.37; Cl, 6.98; N, 8.27; S, 6.31.

分析値: C, 61.32; H, 4.46; Cl, 7.21; N, 8.13; S, 6.02.

実施例 A-20

2-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例 A-12 と同様の反応により、実施例 A-17 で得られた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.93-3.23 (4H, br), 3.54 (2H, br), 3.82 (2H, br), 4.30 (3H, s), 7.50 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, br), 7.84-7.92 (4H, m), 8.15 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.52 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 9.29 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClIN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.93; H, 4.29; N, 6.34.

分析値: C, 48.81; H, 4.06; N, 6.31.

実施例 A-2 1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2, 4-ジアミノピリミジン-6-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、4-(2, 4-ジアミノ-6-ピリミジル) 安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.14 (4H, br), 3.45 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (1H, $J = 8.8$ Hz), 8.18-8.35 (3H, br), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 12.64 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 523 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 525 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.36; H, 4.62; Cl, 12.13; N, 14.37; S, 5.48.

分析値: C, 51.38; H, 4.54; Cl, 12.24; N, 14.23; S, 5.55.

実施例 A-2 2

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(2, 4-ジアミノピリミジン-6-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-2 1 と同様の反応により、4-(2, 4-ジアミノ-6-ピリミジル) 安息香酸 塩酸塩、参考例 3 1 で得られた 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.18 (4H, br), 3.43 (2H, br), 3.76 (2H, br), 4.0 (2H, br), 6.37 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.44 (1H, $J = 15.6$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88

(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, br s), 8.32 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{23}H_{23}ClN_6O_3S \cdot 1.2HCl \cdot 1.4H_2O$ として

計算値: C, 48.64; H, 4.79; Cl, 13.73; N, 14.80; S, 5.65.

分析値: C, 48.46; H, 4.56; Cl, 13.53; N, 14.54; S, 5.72.

実施例 A-23

2-[4-[4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-1 と同様の反応により、2-[4-[(1-ピペラジル)カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド 塩酸塩、(*E*)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド (WO 96/10022) を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.10-3.40 (4H, br), 3.66 (2H, br), 3.89 (2H, br), 6.65 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.39-7.48 (6H, m), 7.50 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FD) m/z 483 (M^+ , Cl^{35}), 485 (M^+ , Cl^{37}).

元素分析: $C_{24}H_{22}ClN_3O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 58.47; H, 4.70; Cl, 7.19; N, 8.52; S, 6.50.

分析値: C, 58.49; H, 4.80; Cl, 7.29; N, 8.31; S, 6.34.

実施例 A-24

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

氷冷下、ピペラジン (727mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、(*E*)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド (WO 96/10022) (500 mg) をゆっくり加えた。1時間室温にて攪拌した後、ジクロロメタン (100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液、5% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に懸濁させ、参考例 2 で得られた 4-(4-ピリジル)安息香酸 (420 mg)、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (309 mg) を加えた。氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (405 mg) を加え、室温にて 68 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 70 : 1) で精製した。得られた無色固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶、さらに酢酸エチルより再結晶し無色針状晶 (185 mg) として得る一方、濾液に飽和塩酸-エタノール (4 ml) を加え、濃縮し得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶し無色針状晶の標題化合物 (200 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.17 (2H, br s), 3.23 (2H, br s), 3.48 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 7.36 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.95 (2H, d, $J = 6.6$ Hz) .

MS (FAB) m/z 468 [$(M + H)^+$, C^{135}], 470 [$(M + H)^+$, C^{137}].

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.22\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ として

計算値 : C, 56.66; H, 4.81; Cl, 13.44; N, 7.97; S, 6.08.

分析値 : C, 56.68; H, 4.79; Cl, 13.43; N, 8.04; S, 6.14.

実施例 A-25

4-[4-[[4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例 A-12 と同様の反応により、実施例 A-24 で得られた 1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.04-3.87 (8H, br), 4.35 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.53 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 9.05 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClIN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.52; H, 4.23; N, 6.79.

分析値: C, 48.68; H, 4.13; N, 6.41.

実施例 A-26

3-[4-[[4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-7 と同様の反応により保護基を除去した後、実施例 A-23 と同様に (*E*)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド (WO 96/10022) との反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.26 (4H, br), 3.52-4.00 (4H, br), 6.64 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.45-7.52 (7H, m), 7.52 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.22 (1H, dt, $J = 6.3, 1.6$ Hz), 8.44 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

MS (FAB) m/z 484 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 486 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClIN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.47; H, 4.70; Cl, 7.19; N, 8.52; S, 6.50.

分析値: C, 58.49; H, 4.66; Cl, 7.40; N, 8.54; S, 6.56.

実施例 A-27

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-17 と同様の反応により、4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、1-

[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.08-3.29 (4H, br), 3.42-3.85 (4H, br), 7.35 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80-7.93 (5H, m), 8.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 468 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 470 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.61; H, 4.89; N, 7.96; Cl, 13.43; S, 6.07.

分析値: C, 54.82; H, 4.80; N, 7.91; Cl, 13.14; S, 6.14.

実施例 A-28

3-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例 A-12 と同様の反応により、実施例 A-5 で得られた 1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.50-3.80 (8H, m), 4.44 (3H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10-8.30 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 508 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-29

1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[2-ヒドロキシ4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、2-ヒドロキシ4-(4-ピリジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.40 (8H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.15-8.25 (3H, m), 8.25-8.35 (2H, m), 8.50-8.60 (1H, m), 8.91 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 10.41 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 535 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 537 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.96; H, 4.62; N, 7.26; Cl, 12.86; S, 5.54.

分析値: C, 53.62; H, 4.58; N, 7.34; Cl, 13.10; S, 5.94.

実施例A-30

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、3-メトキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-4.00 (8H, m), 3.81 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.85 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 524 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.74; H, 4.89; N, 7.22; Cl, 10.97; S, 5.51.

分析値: C, 55.59; H, 4.90; N, 7.23; Cl, 10.90; S, 5.52.

実施例 A-31

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

三臭化ホウ素 (115 μ l) をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、外温約-78 $^{\circ}$ Cにて、実施例 A-30 で得られた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (105 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 4 ml) を滴下し、徐々に室温に昇温しながら 23 時間攪拌した。ジクロロメタンおよび水を加えてしばらく攪拌し、これに炭酸水素ナトリウムを加えて液性をアルカリ性として有機層を分取した。さらに、水層からジクロロメタンで抽出し、有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 3% メタノール - ジクロロメタン) にて精製した。得られた粗精製物をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸エタノールを加えて固化させて濾取した。これを水とメタノールの混合溶媒に溶解し、不溶物を濾去した後に、濾液を減圧留去して標題化合物 (36 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.80 (8H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.94 (2H, d, J = 6.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.75 (2H, d, J = 5.9 Hz), 10.67 (1H, s).
MS (FAB) m/z 508 [(M + H) $^+$, C1 35], 510 [(M + H) $^+$, C1 37].

実施例 A-32

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-7 と同様の反応により、4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料とし、

保護基を除去した後、実施例A-4と同様に、4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩との反応により標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80-1.10 (3H, m), 3.00-4.00 (8H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.33 (1H, s), 8.69 (2H, s).

MS (FAB) m/z 564 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 566 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.78; H, 4.70; N, 7.33; Cl, 6.80; S, 5.60.

分析値: C, 60.84; H, 4.84; N, 6.98; Cl, 7.03; S, 5.70.

実施例A-33

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン-2-カルボン酸

実施例A-3と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.70-5.00 (7H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85-8.25 (8H, m), 8.50-8.60 (2H, m), 8.80-8.95 (2H, m).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 538 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.40; H, 4.34; N, 7.44; Cl, 8.16; S, 5.68.

分析値: C, 57.16; H, 4.35; N, 7.36; Cl, 7.92; S, 6.08.

実施例A-34

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピ

リジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例 A-2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.30 (3H, m), 2.60-4.60 (8H, m), 5.33 (1H, br), 7.40-7.55 (3H, m), 7.70-7.85 (4H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50-8.65 (2H, m), 8.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z 564 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 566 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.1\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.40; H, 4.74; N, 7.29; Cl, 6.76; S, 5.56.

分析値: C, 60.67; H, 4.61; N, 7.30; Cl, 6.89; S, 5.51.

実施例 A-35

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-3 と同様に、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン (426 mg) を原料として、エステルを加水分解して粗生成物を得たのち、これを *N,N*-ジメチルホルムアミド (35 ml) に懸濁させた。氷冷下、ジ-*tert*-ブチル ジカーボネイト (646 mg)、ピリジン (370 μl) および 炭酸水素アンモニウム (196 mg) を加えて室温にて19時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、溶出物をテトラヒドロフランに溶解して、塩酸エタノールで固化させて、ろ取した。これを水とメタノールの混合溶液に溶解して不溶物を濾去し、濾液を減圧留去して標題化合物 (302 mg, 65%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-4.50 (6H, m), 5.08 (1H, br), 7.40-7.60 (2H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 7.92 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00-8.10 (1H, m), 8.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),

8.88 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.25 (1H, s).

MS (FAB) m/z 535 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 537 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{23}ClN_4O_4S \cdot 1.1HCl \cdot 1.7H_2O$ として

計算値: C, 53.54; H, 4.58; N, 9.25; Cl, 12.29; S, 5.29.

分析値: C, 53.36; H, 4.71; N, 9.07; Cl, 12.17; S, 5.50.

実施例A-36

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-35と同様に、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.70 (2H, m), 3.20-3.80 (2H, m), 4.10-4.50 (2H, m), 5.07 (1H, br s), 7.40-7.55 (2H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.49 (1H, s), 8.95 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 535 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 537 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{23}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として

計算値: C, 53.70; H, 4.61; N, 9.28; Cl, 11.74; S, 5.31.

分析値: C, 53.87; H, 4.40; N, 8.89; Cl, 11.81; S, 5.23.

実施例A-37

4-[4-[2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-

2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-4.50 (6H, m), 5.04 (1H, br), 7.30-7.90 (10H, m), 8.10-8.30 (5H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 551 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 553 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.35; H, 4.39; N, 9.91; Cl, 6.27; S, 5.67.

分析値: C, 57.64; H, 4.50; N, 9.48; Cl, 6.37; S, 5.71.

実施例A-38

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-37と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30-1.40 (3H, m), 2.30-4.70 (8H, m), 5.47 (1H, br s), 7.40-7.80 (8H, m), 7.92 (1H, s), 7.94 (2H, s), 8.26 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 580 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 582 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.72; H, 4.78; N, 6.96; Cl, 5.87; S, 5.31.

分析値: C, 57.99; H, 4.75; N, 6.56; Cl, 5.98; S, 5.43.

実施例A-39

4-[4-[2-カルボキシ-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-3と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30-4.50 (6H, m), 5.22 (1H, br s), 7.35-7.50 (2H, m),

7.70–7.90 (6H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.30 (4H, m), 8.53 (1H, s), 13.42 (1H, br).

元素分析: $C_{27}H_{22}ClN_3O_6S \cdot 0.2HCl \cdot 1.7H_2O$ として

計算値: C, 54.97; H, 4.37; N, 7.12; Cl, 7.21; S, 5.44.

分析値: C, 55.07; H, 4.40; N, 6.82; Cl, 7.16; S, 5.47.

実施例A-40

2-カルバモイル-4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩 と

2-カルバモイル-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-エトキシエチル]スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-35と同様の反応により、標題化合物を得た。

2-カルバモイル-4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

1H NMR (CD_3OD) δ 2.80–4.80 (6H, m), 5.32 (1H, br), 7.04 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.40–7.50 (3H, m), 7.60–7.80 (4H, m), 7.95–8.05 (2H, m), 8.20 (2H, br), 8.81 (2H, br).

MS (FAB) m/z 511 [$(M + H)^+$, Cl^{35}], 513 [$(M + H)^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{25}H_{23}ClN_4O_4S \cdot 0.9HCl \cdot 1.8H_2O$ として

計算値: C, 52.11; H, 4.81; N, 9.72; Cl, 11.69.

分析値: C, 52.28; H, 4.83; N, 9.44; Cl, 11.51.

2-カルバモイル-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-エトキシエチル]スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

1H NMR (CD_3OD) δ 1.10–1.20 (3H, m), 2.95–4.70 (6H, m), 5.34 (1H, br), 7.38 (4H, s), 7.65–7.85 (2H, m), 8.05–8.15 (2H, m), 8.40–8.50 (2H, m), 8.91 (2H,

d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 557 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 559 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{29}ClN_4O_5S \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として

計算値: C, 50.78; H, 5.52; N, 8.77; Cl, 11.10; S, 5.02.

分析値: C, 50.61; H, 5.38; N, 8.68; Cl, 11.27; S, 5.07.

実施例A-41

1-[*trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキシルメチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.80-1.00 (4H, m), 1.48 (1H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 2.60 (2H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.77 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (3H, br), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30-8.40 (2H, m), 8.56 (1H, s), 10.46 (1H, br).

MS (FAB) m/z 436 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 438 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{30}ClN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$ として

計算値: C, 50.58; H, 6.46; N, 8.04; Cl, 20.36; S, 6.14.

分析値: C, 50.74; H, 6.48; N, 7.76; Cl, 20.09; S, 6.19.

実施例A-42

1-[*trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.90-1.00 (2H, m), 1.20-1.40 (2H, m), 1.48 (1H, m),

1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.59 (2H, m), 2.96 (4H, m), 3.55 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (3H, br), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).
MS (FAB) m/z 450 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 452 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 0.9HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 51.83; H, 6.31; N, 8.24; Cl, 13.21; S, 6.29.

分析値: C, 51.63; H, 6.22; N, 7.97; Cl, 13.32; S, 6.17.

実施例 A-43

1-[*N*-[*trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様の反応により、1-[*N*-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.80-1.00 (2H, m), 1.20-1.40 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.10 (1H, m), 2.62 (2H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.83 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.70-7.90 (3H, m), 7.93 (3H, br), 8.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 507 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 509 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{31}ClN_4O_4S \cdot HCl$ として

計算値: C, 53.04; H, 5.93; N, 10.31 Cl, 13.05; S, 5.90.

分析値: C, 52.90; H, 5.98; N, 10.29 Cl, 12.98; S, 5.91.

実施例 A-44

1-[*trans*-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[*trans*-4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.90-1.10 (2H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.50-1.90 (7H, m), 2.40-2.80 (3H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.80-8.00 (4H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 8.52 and 8.53 (1H, each s).

MS (FAB) m/z 464 [(M + H) $^+$, C1 35], 466 [(M + H) $^+$, C1 37].

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 55.20; H, 6.24; N, 8.40 Cl, 14.17; S, 6.41.

分析値: C, 55.42; H, 6.18; N, 8.26 Cl, 14.11; S, 6.53.

実施例A-45

1-[4-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.20 (4H, br), 3.30-3.80 (4H, br), 4.03 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.40 (2H, m), 8.43 (3H, br), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 444 [(M + H) $^+$, C1 35], 446 [(M + H) $^+$, C1 37].

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.02; H, 5.06; N, 8.43; Cl, 14.23; S, 6.43.

分析値: C, 53.06; H, 5.30; N, 8.32; Cl, 14.20; S, 6.44.

実施例 A-46

1-[3-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

3-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチルを原料として、実施例 A-3 と同様にエステルを加水分解した後、実施例 A-4、実施例 A-7 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br), 3.20-3.80 (4H, br), 4.00 (2H, s), 7.30-7.60 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.10-8.60 (7H, m).

MS (FAB) m/z 444 $[(M+H)^+, \text{C1}^{35}]$, 446 $[(M+H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.49; H, 4.88; N, 8.67; Cl, 14.62; S, 6.61.

分析値: C, 54.64; H, 4.95; N, 8.52; Cl, 14.59; S, 6.70.

実施例 A-47

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-[*N*-(1-ピロリン-2-イル)アミノメチル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

2-メトキシ-1-ピロリン (35 mg) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-[3-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.10 g)、トリエチルアミン (44 μ l) を加えて室温にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールで希釈後、1 規定塩酸を加えてから溶媒を減圧留去した。得られた残さをゲル濾過クロマトグラフィー (Sephadex® LH-20, ϕ 15 x 300 mm, メタノール) で精製後、メタノールとエーテルの混合溶媒より固化させて無色固体 (0.11 g, 91%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.04 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.18 (4H, br), 3.20-3.80 (5H, m), 4.10 (1H, br), 4.51 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.30-7.50 (4H,

m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s), 10.01 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 10.06 (1H, s).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 513 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{27}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot CH_3OH \cdot 4/5H_2O$ として

計算値: C, 54.60; H, 5.70; N, 9.43; Cl, 11.94; S, 5.40.

分析値: C, 54.84; H, 5.47; N, 9.13; Cl, 11.86; S, 5.48.

実施例 A-48

1-[4-(2-アミノエチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.20 (8H, m), 3.40-3.90 (4H, br), 7.28 (4H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.02 (3H, br), 8.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 458 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 460 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 1/2CH_3OH \cdot 1/2H_2O$ として

計算値: C, 54.34; H, 5.43; N, 8.09; Cl, 13.65; S, 6.17.

分析値: C, 54.43; H, 5.26; N, 7.92; Cl, 13.58; S, 6.24.

実施例 A-49

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[(3*S*)-ピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-[(3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-

3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.05-2.25 (2H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 5.16 (1H, br s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 500 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 502 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例 A-50

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-[[3,5]-ピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[3-[[3,5]-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 5.11 (1H, br s), 6.90-6.95 (3H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 500 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 502 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.15; H, 5.27; N, 7.58; Cl, 12.79; S, 5.78.

分析値: C, 53.84; H, 5.19; N, 7.33; Cl, 12.72; S, 5.86.

実施例 A-51

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[[3,5]-ピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[4-[[(3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.05-2.25 (2H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 5.16 (1H, br s), 6.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 500 [(M + H)⁺, C1³⁵], 502 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₆ClN₃O₄S·1.2HCl·0.8H₂Oとして

計算値: C, 53.80; H, 5.20; N, 7.53; Cl, 13.97; S, 5.74.

分析値: C, 53.84; H, 5.05; N, 7.51; Cl, 13.79; S, 5.74.

実施例A-52

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-[[(3*R*)-ピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[3-[[(3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 5.11 (1H, br s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 500 [(M + H)⁺, C1³⁵], 502 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₆ClN₃O₄S·HCl·H₂Oとして

計算値: C, 54.15; H, 5.27; N, 7.58; Cl, 12.79; S, 5.78.

分析値: C, 53.91; H, 5.14; N, 7.37; Cl, 12.62; S, 5.67.

実施例A-53

1-[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(2-アミノ-5-ピリミジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.06 (4H, br), 3.56, 3.65 (each 2H, br), 4.70-5.45 (3H, br), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z 508 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 510 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.55; H, 4.40; Cl, 13.28; N, 12.49; S, 5.72.

分析値: C, 53.59; H, 4.58; Cl, 13.02; N, 12.58; S, 5.89.

実施例A-54

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(ピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.25 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.20 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.78 (2H, br), 2.96 (4H, br s), 3.14 (2H, m), 3.52 (4H, br s), 4.02 (2H, br), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s),

8.54 (1H, br), 8.75 (1H, br).

MS (FAB) m/z 436 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 438 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 1.1HCl \cdot 1.1H_2O$ として

計算値: C, 50.86; H, 5.96; Cl, 15.01; N, 8.47; S, 6.47.

分析値: C, 51.07; H, 5.74; Cl, 14.75; N, 8.36; S, 6.50.

実施例 A-55

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-(ピペリジン-4-イル) プロピオニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[3-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (CD_3OD) δ 1.29 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.64 (4H, m), 4.04 (2H, br), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 450 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 452 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 1.8HCl \cdot 0.9H_2O$ として

計算値: C, 49.68; H, 5.99; Cl, 18.66; N, 7.90; S, 6.03.

分析値: C, 49.45; H, 5.70; Cl, 18.63; N, 7.72; S, 6.04.

実施例 A-56

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(*E*)-3-(ピリジン-3-イル) プロペノイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様に、(*E*)-3-(3-ピリジル) アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.03 (4H, m), 3.69 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.51 (2H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.13 (1H, s).

MS (FAB) m/z 442 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 444 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.72; H, 4.49; N, 8.70; Cl, 14.68; S, 6.64.

分析値: C, 54.81; H, 4.43; N, 8.54; Cl, 14.68; S, 6.74.

実施例 A-57

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(*E*)-3-(ピリジン-4-イル) プロペノイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様に、(*E*)-3-(4-ピリジル) アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.03 (4H, m), 3.68 (2H, br), 3.82 (2H, br), 5.76 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.11 (2H, br s), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.52 (1H, s), 8.82 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 442 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 444 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.82; H, 4.48; Cl, 14.71; N, 8.72; S, 6.65.

分析値: C, 54.77; H, 4.41; Cl, 14.71; N, 8.50; S, 6.77.

実施例 A-58

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(ピリジン-4-イル) アセチル]
ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様に、4-ピリジル酢酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.99 (2H, br), 3.04 (2H, br), 3.57 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.00 (2H, s), 7.71 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 430 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 432 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.46; H, 4.61; Cl, 15.03; N, 8.91; S, 6.80.

分析値: C, 53.28; H, 4.49; Cl, 15.18; N, 8.91; S, 6.75.

実施例A-59

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[(3*R*S)-ピロリジン-3-イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[4-[(3*R*S)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.85-1.95 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.00-3.90 (13H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 484 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 486 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.84; H, 5.52; N, 7.67; Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値 : C, 55.00; H, 5.53; N, 7.48; Cl, 13.23; S, 5.97.

実施例 A-60

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[*(1R)*-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、(*1R*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.50-1.60 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.25-2.58 (5H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.91-3.10 (1H, m), 3.46-3.72 (4H, m), 6.94 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.15 (1H, *J* = 8.8 Hz), 8.24 (1H, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (1H, *J* = 8.8 Hz), 8.50 (1H, s), 8.76 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 496 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 498 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

元素分析 : C₂₆H₂₆ClN₃O₃S · HCl · 1.3H₂Oとして

計算値 : C, 56.18; H, 5.37; Cl, 12.75; N, 7.56; S, 5.77.

分析値 : C, 56.03; H, 5.29; Cl, 12.67; N, 7.41; S, 5.77.

実施例 A-61

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[[*(1R)*-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、(*1R*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.59-1.70 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.31-2.56 (4H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.13 (4H, br s), 3.50-3.63 (4H, m), 6.98 (1H, br s), 7.35

(1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.80 (1H, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, $J = 6.8$ Hz), 8.77 (1H, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 472 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 474 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 0.9HCl \cdot 2.3H_2O$ として

計算値: C, 52.77; H, 5.81; Cl, 12.33; N, 7.69; S, 5.87.

分析値: C, 52.61; H, 5.80; Cl, 12.54; N, 7.44; S, 6.05.

実施例A-62

cis-, trans-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、*cis-, trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 500 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 1.3HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 53.71; H, 5.77; Cl, 14.02; N, 7.23; S, 5.51.

分析値: C, 53.70; H, 5.70; Cl, 14.21; N, 7.13; S, 5.72.

実施例A-63

cis-, trans-1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[[4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、*cis-, trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボン酸、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z 474 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 476 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S \cdot 1.2HCl \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 : C, 54.17; H, 5.83; Cl, 14.66; N, 7.80; S, 6.03.

分析値 : C, 54.21; H, 6.20; Cl, 15.03; N, 7.51; S, 6.18.

実施例 A-64

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.67 (2H, br s), 3.05 (4H, br), 3.30 (2H, br s), 3.35-3.78 (6H, m), 6.24 (1H, br s), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.25 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 496 [(M + H) $^+$, C1 35], 498 [(M + H) $^+$, C1 37].

元素分析 : C₂₆H₂₆ClN₃O₃S · HCl · 2/5H₂Oとして

計算値 : C, 57.86; H, 5.19; Cl, 13.14; N, 7.79; S, 5.94.

分析値 : C, 57.91; H, 5.19; Cl, 12.91; N, 7.75; S, 5.78.

実施例 A-65

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピペリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.78-1.94 (4H, m), 2.80-3.21 (7H, m), 3.30-3.84 (6H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8$,

2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.27 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.78-9.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 500 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{28}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 3/5H_2O$ として

計算値: C, 57.27; H, 5.58; Cl, 13.00; N, 7.71; S, 5.88.

分析値: C, 57.23; H, 5.52; Cl, 12.90; N, 7.60; S, 5.83.

実施例A-66

(3*RS*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン 塩酸塩

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で8時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残さと 4-(4-ピリジル)安息香酸を原料として、実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.70-2.10 (2H, m), 3.00-3.65 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 7.50-8.40 (13H, m), 8.95-9.05 (2H, m).

MS (FAB) m/z 492 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 494 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として

計算値: C, 55.68; H, 4.78; N, 7.49; Cl, 12.64; S, 5.72.

分析値: C, 55.62; H, 4.94; N, 7.67; Cl, 12.76; S, 5.79.

実施例A-67

(3*RS*)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[4-(ピリジン-4-イル)ベンツアミド]ピロリジン 塩酸塩

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[4-(4-ピリジル)ベンツアミド]ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で4時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し

て得られた残さと、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライドを原料として、実施例A-1と同様の反応を行い、塩酸塩として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.90-2.10 (2H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30-8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.98 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 492 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 494 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.31; H, 4.59; N, 7.85; Cl, 11.92; S, 5.99.

分析値: C, 58.27; H, 4.68; N, 7.80; Cl, 11.94; S, 6.04.

実施例A-68

1-[(*E*)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチレン]スルホニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(*E*)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチレン]スルホニル]ピペラジン (390 mg) のエタノール (2 ml) 懸濁液に飽和塩酸-エタノール (6 ml) を加えて3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解して 4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩 (262 mg) と *N*-メチルモルホリン (1.00 ml) を加えた。氷冷下、1#ベンゾトリアゾイル-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを加え、室温で4時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸アトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、得られた結晶をエタノールに懸濁させ、飽和塩酸-エタノール (6 ml) を加えて濃縮し塩酸塩とした。得られた固体をメタノールより再結晶し標題化合物 (245 mg, 47%) を無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.10-3.31 (4H, br), 3.40-3.84 (4H, br), 7.50 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.46 (3H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.28-8.33 (3H, m), 8.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.94 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 469 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 471 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.89; H, 4.48; N, 10.93; Cl, 13.83; S, 6.26.

分析値: C, 53.95; H, 4.47; N, 11.02; Cl, 13.91; S, 6.39.

実施例 A-69

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 7 と同様の反応により、1-(4-ブromo-2-メチルベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (3H, s), 2.80-4.00 (8H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (4H, m), 8.50 (1H, br s), 8.90 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 508 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例 A-70

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-3-メチルフェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27 (3H, s), 2.80–4.20 (8H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (1H, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (1H, br s), 7.48 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91–7.97 (3H, m), 8.28 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 524 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.05; H, 4.85; Cl, 6.56; N, 7.78; S, 5.94.

分析値: C, 59.98; H, 4.89; Cl, 6.51; N, 7.48; S, 5.92.

実施例A-7 1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により 3-メチル-4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、 標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.27 (3H, s), 3.08 (4H, br), 3.47 (2H, br), 3.72 (2H, br), 7.26–7.37 (3H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.29 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.87 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 508 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.95; H, 5.01; Cl, 11.83; N, 7.38; S, 5.63.

分析値: C, 57.08; H, 5.04; Cl, 11.75; N, 7.37; S, 5.49.

実施例A-7 2

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-2-メチルフェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 3.13 (4H, br), 3.63 (2H, br), 3.86 (2H, br), 7.15-7.28 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.26 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 524 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.05; H, 4.85; Cl, 6.56; N, 7.78; S, 5.94.

分析値: C, 59.71; H, 4.68; Cl, 6.87; N, 7.63; S, 5.91.

実施例A-7 3

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(2-メチル-4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.76 (3H, s), 3.00-3.90 (8H, m) 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.29 (3H, m), 8.51 (1H, br s), 8.80 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 508 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.06; H, 5.05; Cl, 12.26; N, 7.26; S, 5.54.

分析値: C, 55.84; H, 5.03; Cl, 12.26; N, 6.87; S, 5.54.

実施例A-7 4

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.58 (3H, s), 3.13 (4H, br), 3.65 (2H, br), 3.84 (2H, br), 7.34 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.28-8.32 (2H, m).

MS (FAB) m/z 522 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 524 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 59.69; H, 4.83; Cl, 7.16; N, 7.72; S, 5.89.

分析値: C, 59.47; H, 4.87; Cl, 6.98; N, 7.48; S, 6.10.

実施例A-75

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル-2-[[2-(モルホリン-4-イル) エチルアミノ] カルボニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例A-4と同様の反応により、4-[4-[2-カルボキシ-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシドおよび 4-(2-アミノエチル) モルホリンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.22 (4H, s), 2.35-2.80 (6H, br), 3.20-3.90 (3H, br), 3.74 (4H, s), 4.20-4.60 (1H, br), 5.25-5.50 (1H, br), 6.80-7.20 (1H, br), 7.45-7.70 (7H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z 664 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 666 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 A-76

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ] カルボニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-4 と同様の反応により、4-[4-[2-カルボキシ-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシドおよび 2-(ジメチルアミノ) エチルアミンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.29 (6H, s), 2.35-2.75 (6H, br), 3.35-3.90 (3H, br), 4.40-4.60 (1H, br), 5.25-5.50 (1H, br), 7.00-7.20 (1H, br), 7.45-7.65 (7H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 622 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 624 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{31}H_{32}N_5O_5S \cdot 0.05CH_2Cl_2 \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 56.30; H, 5.49; N, 10.57; Cl, 5.89; S, 4.84.

分析値: C, 56.27; H, 5.37; N, 10.39; Cl, 6.01; S, 4.91.

実施例 A-77

4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例 A-68 と同様の反応により、1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン (723 mg) および 4-(2-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.30-4.50 (11H, m), 5.06 (1H, br s), 7.30-7.50 (3H, m),

7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80–7.85 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.65–8.70 (1H, m).

MS (FAB) m/z 564 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 566 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{29}H_{26}ClN_3O_5S \cdot 1.1H_2O$ として

計算値: C, 59.66; H, 4.87; N, 7.20; Cl, 6.07; S, 5.49.

分析値: C, 59.53; H, 4.61; N, 7.05; Cl, 6.33; S, 5.70.

実施例A-78

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-3と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30–4.50 (8H, m), 5.05 (1H, br s), 7.35–7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85–7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.65–8.70 (1H, m).

MS (FAB) m/z 550 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 552 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{28}H_{24}ClN_3O_5S \cdot 0.4HCl \cdot 0.9H_2O$ として

計算値: C, 57.90; H, 4.55; N, 7.23; Cl, 8.55; S, 5.52.

分析値: C, 57.76; H, 4.26; N, 7.02; Cl, 8.44; S, 5.27.

実施例A-79

2-カルバモイルメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-35と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.20-4.50 (8H, m), 5.10 (1H, br s), 6.96 (2H, br s), 7.45-7.55 (3H, m), 7.70-7.85 (3H, m), 8.05-8.35 (6H, m), 8.50 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 549 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 551 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.94; H, 4.74; N, 8.99; Cl, 13.08; S, 5.14.

分析値: C, 53.85; H, 4.87; N, 8.80; Cl, 13.19; S, 5.27.

実施例A-80

1-[(α -4-クロロ- β -(2-ヒドロキシエタン-1-イル)- β -スチリルスルホニル)-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

氷冷下 4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(α -4-クロロ- β -[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]- β -スチリルスルホニル]ピペラジン (355 mg) をエタノール (3 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール (6 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を用いて、実施例A-4と同様の反応により、標題化合物 (285 mg, 65%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.58 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.06 (4H, br s), 3.15-3.60 (4H, br), 3.68 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 8.02-8.10 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 512 $(M + H)^+$.

実施例A-81

1-[(*E*)-4-クロロ-β-(2-ヒドロキシエタン-1-イル)-β-スチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-80と同様に、4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(*E*)-4-クロロ-β-(2-(メトキシメチルオキシ)エチル)-β-スチリルスルホニル]ピペラジン (355 mg) を原料として、標題化合物 (240 mg, 74%) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.74 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.27 (4H, br s), 3.37-3.85 (6H, m), 7.45 (1H, s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.68 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.06-8.17 (4H, m), 8.75 (1H, d, *J* = 4.9 Hz).

MS (FAB) *m/z* 512 (M + H)⁺.

元素分析: C₂₆H₂₆ClN₃O₄S·1.1HCl·0.8H₂O として

計算値: C, 55.12; H, 5.11; N, 7.42; Cl, 13.14; S, 5.66.

分析値: C, 55.22; H, 5.21; N, 7.20; Cl, 12.97; S, 5.66.

実施例A-7および実施例A-1と同様に実施例A-82～実施例A-86に示す化合物を合成した。

実施例A-82

1-[(6-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.80-4.30 (8H, br), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.43-7.62 (9H, m), 7.69 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.04 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.70 (2H, br s).

元素分析: C₃₀H₂₅ClN₄O₅S₂として

計算値: C, 58.01; H, 4.06; Cl, 5.71; N, 9.02; S, 10.32.

分析値: C, 58.34; H, 4.23; Cl, 5.78; N, 8.85; S, 9.96.

実施例A-83

1-[(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.67 (3H, s), 3.15-3.31 (4H, br), 3.37-3.84 (4H, br), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.92-8.03 (2H, br), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15-8.24 (4H, m), 8.79-8.92 (2H, br).

MS (FAB) m/z 512 $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$, 514 $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.21; H, 4.29; Cl, 12.80; N, 7.59; S, 11.58.

分析値: C, 54.25; H, 4.25; Cl, 12.98; N, 7.52; S, 11.52.

実施例 A-84

1-[(1-フェニルスルホニル 5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.25 (9H, s), 3.35-4.00 (8H, m), 7.43 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.47-7.64 (7H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 8.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.71 (2H, br s).

実施例 A-85

1-[(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.20-3.55 (6H, br), 3.60-3.90 (2H, br), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.95 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$, 484 $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 54.47; H, 4.23; Cl, 13.40; N, 7.94; S, 6.06.

分析値 : C, 54.48; H, 4.14; Cl, 13.41; N, 7.83; S, 6.17.

実施例 A-86

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.20-3.45 (4H, br), 3.35-3.55 (2H, br), 3.65-3.85 (2H, br), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.80-8.10 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.20-8.32 (1/2H, m), 8.60-9.49 (1H, br), 8.90-8.93 (1/2H, m).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 484 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 55.03; H, 4.16; Cl, 13.54; N, 8.02; S, 6.12.

分析値 : C, 55.06; H, 4.12; Cl, 13.62; N, 7.89; S, 6.11.

実施例 A-7 および実施例 A-4 と同様に実施例 A-87 ~ 実施例 A-93 に示す化合物を合成した。

実施例 A-87

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

^1H -NMR (CDCl_3) δ 3.45-3.53 (4H, br), 3.53-3.98 (4H, br), 7.40-7.50 (4H, m), 7.52-7.60 (6H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.73 (2H, br).

MS (FAB) m/z 621 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 623 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として

計算値 : C, 57.42; H, 4.03; Cl, 6.76; N, 8.90; S, 10.19.

分析値 : C, 57.10; H, 4.35; Cl, 6.58; N, 8.80; S, 10.04.

実施例 A-88

1-[(1-フェニルスルホニル 2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.43-3.53 (4H, br), 3.53-3.94 (4H, br), 7.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.48-7.65 (10H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.04 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.69 (2H, m).

MS (FAB) m/z 587 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 60.49; H, 4.57; N, 9.41; S, 10.77.

分析値 : C, 60.32; H, 4.73; N, 9.41; S, 10.43.

実施例 A-89

1-[(1-フェニルスルホニル 5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ホモピペラジン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.85-1.92 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 3.47-3.76 (1H, m), 3.54-3.73 (5H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 7.38-7.60 (11H, m), 7.69 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.69 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 635 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{35}$], 637 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}1^{37}$].

実施例 A-90

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.92-3.26 (4H, br), 3.35-3.78 (4H, br), 7.03 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.47-7.56 (4H, m), 7.80 (1H, d,

$J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.02-8.16 (4H, m), 8.73 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 483 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{21}ClN_4O_3S \cdot 0.9HCl \cdot 1.6H_2O$ として

計算値: C, 53.13; H, 4.66; Cl, 12.41; N, 10.33; S, 5.91.

分析値: C, 53.29; H, 4.89; Cl, 12.40; N, 10.15; S, 5.92.

実施例A-91

1-[(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 3.09-3.45 (4H, br), 3.49-4.03 (4H, br), 3.70 (3H, s), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.44-7.53 (3H, m), 7.64-7.69 (3H, m), 8.69 (2H, br).

MS (FAB) m/z 495 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 497 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S \cdot 0.1HCl \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 56.12; H, 4.60; Cl, 13.25; N, 10.47; S, 5.99.

分析値: C, 56.13; H, 4.54; Cl, 13.25; N, 10.40; S, 5.99.

実施例A-92

1-[(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.30 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.15-3.37 (4H, br), 3.38-3.57 (2H, br), 3.65-3.87 (2H, br), 4.47 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.31 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 8.94 (2H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 509 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 511 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 1.1 HCl \cdot 1.2 H_2O$ として

計算値: C, 54.71; H, 5.03; Cl, 13.04; N, 9.82; S, 5.62.

分析値: C, 54.51; H, 5.11; Cl, 13.06; N, 9.68; S, 5.71.

実施例 A-93

1-[(5-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00-3.29 (4H, br), 3.30-3.85 (4H, br), 4.14 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.17-7.27 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.88 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 567 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 569 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{28}H_{27}ClN_4O_5S \cdot 0.9HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 55.23; H, 4.78; Cl, 11.06; N, 9.20; S, 5.27.

分析値: C, 54.91; H, 5.06; Cl, 10.78; N, 9.22; S, 5.45.

実施例 A-4 と同様に実施例 A-94 ~ 実施例 A-98 に示す化合物を合成した。

実施例 A-94

1-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.28-3.90 (8H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.93 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{23}H_{19}ClN_4O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として

計算値: C, 50.57; H, 3.91; Cl, 12.98; N, 10.26; S, 11.74.

分析値: C, 50.72; H, 3.90; Cl, 13.22; N, 9.99; S, 11.35.

実施例A-95

1-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.28-3.90 (8H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.85-7.93 (4H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.73 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 501 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{23}H_{19}ClN_4O_3S_2 \cdot 0.25HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 53.42; H, 3.95; Cl, 8.57; N, 10.83; S, 12.40.

分析値: C, 53.22; H, 3.91; Cl, 8.41; N, 10.70; S, 12.59.

実施例A-96

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.02-4.00 (8H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.65 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 499 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl$ として

計算値: C, 53.93; H, 3.96; Cl, 13.27; N, 7.86; S, 12.00.

分析値: C, 53.79; H, 4.07; Cl, 13.37; N, 7.70; S, 12.07.

実施例A-97

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.03-3.88 (8H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.02 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.94 (2H, d, J = 6.3 Hz).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 500 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.17; H, 4.20; Cl, 12.83; N, 7.61; S, 11.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.14; Cl, 12.84; N, 7.56; S, 11.70.

実施例A-98

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.02-3.90 (8H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.62 (1H, t, J = 6.3 Hz), 8.07-8.20 (6H, m), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.77 (1H, d, J = 5.4 Hz).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 500 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.52; H, 4.15; Cl, 12.92; N, 7.66; S, 11.68.

分析値: C, 52.69; H, 4.18; Cl, 12.63; N, 7.46; S, 11.68.

実施例A-99

1-[(6-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-[(1-フェニルスルホニル 6-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (380 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) に溶解し、メタノール (4.0 ml)、水酸化カリウム (34.3 mg) を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を加え弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え弱塩基性にし、ジクロロメタン (30 ml) を加え有機層を分取後、さらにジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン : メタノール = 20 : 2 : 1) を用いて精製し、ヘキサンとジクロロメタンの混合溶媒より再結晶して白色固体として標題化合物 (157 mg, 53%) を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.70-4.20 (8H, br), 7.02 (1H, br s), 7.23 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.78 (1H, br s).

実施例A-99と同様に実施例A-100～実施例A-103に示す化合物を合成した。

実施例A-100

1-[(インドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00-3.20 (4H, br), 3.42-3.84 (4H, br), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.72 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 12.20 (1H, s).

MS (FAB) m/z 447 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 64.04; H, 5.02; N, 12.45; S, 7.12.

分析値 : C, 64.23; H, 5.30; N, 12.06; S, 7.07.

実施例A-101

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.94-3.25 (4H, br), 3.30-3.41 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.33 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.95 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 12.5 (1H, s).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 483 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.95; H, 4.63; Cl, 13.02; N, 10.29; S, 5.89.

分析値: C, 53.34; H, 4.74; Cl, 12.87; N, 9.92; S, 5.77.

実施例A-102

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ホモピペラジン

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75-1.85 (1H, br), 2.02-2.13 (1H, br), 3.50-3.73 (6H, m), 3.92-3.96 (1H, br), 7.00 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 7.93-8.07 (2H, m), 8.14-8.36 (2H, m), 8.83-8.95 (2H, m), 12.43 (1H, m).

MS (FAB) m/z 495 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 497 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.05\text{HCl} \cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.73; H, 4.73; Cl, 13.25; N, 10.21; S, 5.85.

分析値: C, 55.04; H, 5.03; Cl, 13.23; N, 9.89; S, 5.61.

実施例A-103

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.85-3.40 (4H, br), 3.06 (1H, s), 3.40-4.10 (4H, br), 7.01 (1H, br s), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (1H, br s), 8.70 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 9.55 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 471 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例A-104

cis-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2,6-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

cis-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(4-ブromoベンゾイル)-2,6-ジメチルピペラジン (800 mg)、ジエチル 4-ピリジルボラン (255 mg)、臭化 テトラブチルアンモニウム (275 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (175 mg) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、水酸化カリウム (289 mg)、水 (0.745 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノールから結晶化させて標題化合物 (580 mg, 53%) を無色アモルファスとして得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (6H, br), 2.60-2.70 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-4.10 (1H, br), 4.40-4.90 (1H, br), 7.02 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.72 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 8.65 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 12.43 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 60.70; H, 5.02; Cl, 6.89; N, 10.89; S, 6.23.

分析値 : C, 61.03; H, 5.06; Cl, 7.09; N, 10.51; S, 6.09.

実施例 A-105

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

室温で 1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (485 mg) と 4-ピリジルホウ酸 (197 mg) をジメトキシエタン (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶媒に懸濁させ、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg) とフッ化セシウム (1.00 g) を順次加えて 1 週間加熱還流した。室温まで冷却し、反応液を減圧濃縮後ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノール中析出してきた淡黄色結晶を濾取し、ジクロロメタンに溶解させ 1 N 塩酸エタノールを加えたのちに、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル中析出した黄色結晶を濾取乾燥して標題化合物 (40%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.96 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.38 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.87 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.37 (2H, s), 12.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 483 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{135}], 485 [$(\text{M} + \text{H})^+$, C^{137}].

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 48.84; H, 4.23; Cl, 12.45; N, 15.53; S, 5.93.

分析値 : C, 49.11; H, 4.27; Cl, 12.26; N, 15.34; S, 5.91.

実施例A-6と同様に実施例A-106～実施例A-120に示す化合物を合成した。

実施例A-106

4-[4-[4-[4-(6-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.90-4.10 (8H, br), 7.02 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.32 (1H, br s).

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.64; H, 4.66; Cl, 6.72; N, 10.62; S, 6.08.

分析値: C, 54.63; H, 4.65; Cl, 6.91; N, 10.42; S, 6.07.

実施例A-107

4-[4-[4-[4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00-3.20 (4H, br), 3.34-3.58 (2H, br), 3.60-3.84 (2H, br), 7.03 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 12.43 (1H, br).

MS (FAB) m/z 497 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 499 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.59; H, 4.31; Cl, 7.08; N, 11.19; S, 6.41.

分析値: C, 57.60; H, 4.38; Cl, 7.26; N, 11.09; S, 6.16.

実施例A-108

4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.06-3.45 (4H, br), 3.48-4.06 (4H, br), 4.00 (3H, s), 7.07 (1H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.45-7.57 (4H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 511 [(M + H)⁺, C1³⁵], 513 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₃ClN₄O₄S · 0.9 H₂O · 0.05 CH₂Cl₂として

計算値: C, 56.61; H, 4.72; Cl, 7.34; N, 10.54; S, 6.03.

分析値: C, 56.51; H, 4.71; Cl, 7.51; N, 10.37; S, 6.29.

実施例A-109

2-[4-[4-[4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.04-3.18 (4H, br), 3.37-3.83 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.45 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.61-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.33 (1H, m), 12.40 (1H, br).

MS (FAB) *m/z* 497 [(M + H)⁺, C1³⁵], 499 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₄H₂₁ClN₄O₄S · 0.2 H₂Oとして

計算値: C, 57.59; H, 4.31; Cl, 7.08; N, 11.19; S, 6.41.

分析値: C, 57.72; H, 4.58; Cl, 7.13; N, 10.86; S, 6.29.

実施例A-110

4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.18–3.38 (4H, br), 3.40–3.61 (2H, br), 3.62–3.84 (2H, br), 4.46 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78–7.88 (5H, m), 8.28 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 525 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 527 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.67; H, 4.89; Cl, 6.66; N, 10.53; S, 6.02.

分析値: C, 58.73; H, 4.91; Cl, 6.88; N, 10.26; S, 5.96.

実施例 A-111

4-[4-[4-[4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.67 (3H, s), 3.12–3.29 (4H, br), 3.37–3.86 (4H, br), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 528 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 530 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.54; H, 4.36; Cl, 6.56; N, 7.77; S, 11.86.

分析値: C, 55.73; H, 4.40; Cl, 6.67; N, 7.52; S, 11.72.

実施例 A-112

4-[4-[4-[*cis*-4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (6H, br), 2.60–2.70 (2H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 3.80–4.10 (1H, br), 4.50–4.90 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.30–7.35 (1H, m),

7.45-7.55 (3H, m), 7.75-7.85 (5H, m), 8.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.44 (1H, s).

元素分析: $C_{26}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 58.48; H, 4.91; Cl, 6.64; N, 10.49; S, 6.00.

分析値: C, 58.68; H, 5.02; Cl, 6.72; N, 10.51; S, 6.04.

実施例A-113

4-[4-[4-[4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.20-3.50 (4H, br), 3.50-4.05 (4H, br), 7.34 (1H, s), 7.45-7.53 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, s).

MS (FAB) m/z 498 [$(M + H)^+$, Cl^{35}], 500 [$(M + H)^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_5S \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 57.37; H, 4.11; Cl, 7.06; N, 8.36; S, 6.38.

分析値: C, 57.31; H, 4.30; Cl, 7.17; N, 8.22; S, 6.40.

実施例A-114

4-[4-[4-[4-(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.20-3.50 (4H, br), 3.50-4.10 (4H, br), 3.65-3.85 (2H, br), 7.35-7.41 (2H, br), 7.46-7.55 (5H, br), 7.58-7.67 (5H, m), 8.27 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

HRMS (FAB) m/z 498.0901 ($(M + H)^+$ (calcd for $C_{24}H_{21}ClN_3O_5S$ 498.0890)).

実施例A-115

4-[4-[4-[4-(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]

カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.02-3.90 (8H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.01-8.05 (3H, m), 8.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.31 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.94 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 514 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 516 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.55; H, 4.12; Cl, 6.71; N, 7.95; S, 12.14.

分析値: C, 54.66; H, 4.09; Cl, 6.95; N, 7.77; S, 11.87.

実施例A-116

4-[4-[4-[4-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.16-3.88 (8H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z 514 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 516 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.82; H, 4.22; Cl, 6.62; N, 7.84; S, 11.97.

分析値: C, 53.66; H, 4.22; Cl, 6.81; N, 7.61; S, 11.72.

実施例A-117

2-[4-[4-[4-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.06-3.94 (8H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (2H, t, $J = 4.4$

Hz), 8.27-8.34 (2H, m).

MS (FAB) m/z 514 [(M + H)⁺, C1³⁵], 516 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₄H₂₀ClN₃O₄S₂ · 0.5 H₂O · 0.1CH₂Cl₂として

計算値: C, 54.56; H, 4.01; Cl, 7.99; N, 7.89; S, 12.04.

分析値: C, 54.93; H, 3.95; Cl, 7.90; N, 7.74; S, 11.71.

実施例A-118

4-[4-[4-[4-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.40-4.00 (8H, m), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 515 [(M + H)⁺, C1³⁵], 517 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₃H₁₉ClN₄O₄S₂ · 0.1H₂Oとして

計算値: C, 53.45; H, 3.74; Cl, 6.86; N, 10.84; S, 12.41.

分析値: C, 53.19; H, 3.72; Cl, 7.09; N, 10.70; S, 12.29.

実施例A-119

4-[4-[4-[4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.30-3.85 (8H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 515 [(M + H)⁺, C1³⁵], 517 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₃H₁₉ClN₄O₄S₂として

計算値: C, 53.64; H, 3.72; Cl, 6.88; N, 10.88; S, 12.45.

分析値 : C, 53.64; H, 3.99; Cl, 6.63; N, 10.90; S, 12.30.

実施例 A-120

4-[4-[4-[4-(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80-3.90 (8H, br), 4.05 (1H, s), 7.06 (1H, br s), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.77-7.86 (4H, m), 7.89 (1H, br s), 8.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 487 ($M + H$)⁺.

元素分析 : $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 61.89; H, 4.79; N, 11.10; S, 6.36.

分析値 : C, 62.00; H, 4.67; N, 11.08; S, 6.35.

実施例 A-121

1-[6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[2-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例 A-4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.06 (2H, br), 3.14 (2H, br), 3.45-3.85 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25-8.29 (2H, m), 8.31 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.52 (1H, br s), 8.89 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.02 (2H, s).

MS (FAB) m/z 494 [$(M + H)^+$, Cl^{35}], 496 [$(M + H)^+$, Cl^{37}].

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 52.56; H, 4.23; Cl, 12.93; N, 12.77; S, 5.85.

分析値 : C, 52.47; H, 4.20; Cl, 13.09; N, 12.60; S, 5.98.

実施例A-122

4-[5-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.05-3.30 (4H, br), 3.55-4.00 (4H, br), 7.61 (1H, dd, J = 8.3 and 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0 Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 8.31-8.35 (3H, m), 8.77 (2H, s).

MS (FAB) m/z 510 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 512 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.97; H, 4.15; Cl, 6.76; N, 13.36; S, 6.11.

分析値: C, 54.99; H, 4.08; Cl, 6.75; N, 13.24; S, 6.20.

実施例A-123

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-105と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.94 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.05-8.18 (2H, br), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25-8.32 (2H, m), 8.52 (1H, br s), 8.82-8.91 (2H, br), 9.33-9.38 (2H, m)

MS (FAB) m/z 494 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 496 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.95\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.62; H, 4.12; Cl, 12.86; N, 13.03; S, 5.96.

分析値: C, 53.50; H, 4.09; Cl, 12.76; N, 12.87; S, 5.91.

実施例A-124

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.14-3.17 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.98 (2H, s).

MS (FAB) m/z 510 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 512 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.35; H, 4.10; Cl, 6.81; N, 13.45; S, 6.16.

分析値: C, 55.01; H, 4.01; Cl, 7.00; N, 13.28; S, 6.28.

実施例 A-125

4-[4-[[4-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-1 と同様に、4-[4-[(ピペラジン-1-イル) カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド・塩酸塩、(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニルクロリドを原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80-3.40 (4H, br), 3.40-4.05 (4H, br), 7.43 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 552 $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$, 554 $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.62; H, 4.13; N, 7.48; Br, 14.23; S, 5.71.

分析値: C, 55.36; H, 3.89; N, 7.41; Br, 14.20; S, 5.59.

実施例A-126

1-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-1と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80-3.40 (4H, br), 3.40-4.10 (4H, br), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.68 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$, 538 $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.25; H, 4.25; N, 7.70; Br, 14.65; S, 5.88.

分析値: C, 57.51; H, 3.96; N, 7.67; Br, 14.76; S, 6.01.

実施例A-127

1-[(6-エチルナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (310 mg) 及びトリフェニルホスフィン (455 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 1.0 ml) に、トリエチルアミン (3.0 ml)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (1.0 ml)、トリメチルシリルアセチレン (130 ml)、及び酢酸パラジウム (13.0 mg) を加えて2時間加熱還流した。室温まで放冷後、ジクロロメタン (15 ml) と水 (30 ml) を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン = 3 : 1) で精製して無色アモルファスを得た。これをメタノール (25 ml) に溶解し、テトラヒドロフラン (5.0

ml)、炭酸カリウム (300 mg) を加えて 30 分間攪拌後、ジクロロメタン (30 ml) と水 (50 ml) を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン = 4 : 1) で精製後、ジクロロメタン、アセトンと水の混合溶媒中粉碎洗浄して標題化合物 (210 mg, 75 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.80-4.10 (8H, br), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.68 (2H, d, $J = 6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 482 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.81; H, 4.91; N, 8.60; S, 6.56.

分析値: C, 68.96; H, 4.91; N, 8.47; S, 6.52.

実施例 A-128

4-[4-[4-[4-(6-エチニルナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.95-4.00 (8H, br), 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 498 [$(\text{M} + \text{H})^+$].

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.23; H, 4.89; N, 8.15; S, 6.22.

分析値: C, 65.41; H, 5.14; N, 8.19; S, 6.11.

実施例A-129

2-カルバモイルメチル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-7、実施例A-1と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.44-3.28 (4H, m), 3.50-4.14 (2H, m), 4.45-4.78 (1H, m), 5.58-5.79 (1H, m), 7.44-7.65 (13H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13-8.17 (1H, m), 8.69 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 678 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 680 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例A-130

2-カルバモイルメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-99と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.55-2.80 (2H, m), 3.00-4.56 (6H, m), 5.05-5.17 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.40-7.63 (4H, m), 7.79 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.24 (2H, br), 8.90 (1H, m), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 538 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 540 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.82; H, 4.86; Cl, 12.44; N, 11.17; S, 5.12.

分析値: C, 50.14; H, 5.07; Cl, 12.54; N, 10.80; S, 5.18.

実施例A-131

1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.08 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.52 (2H, br), 3.77 (2H, br), 7.04 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.48-8.53 (2H, m), 8.91-8.95 (2H, m), 9.07 (2H, s), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 485 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{EtOH}$ として

計算値: C, 48.74; H, 4.35; Cl, 12.84; N, 15.22; S, 5.81.

分析値: C, 48.87; H, 4.38; Cl, 12.82; N, 15.02; S, 5.86.

実施例 A-132

1-[(6-クロロベンゾチオフエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.03-3.06 (2H, m), 3.20-3.23 (2H, m), 3.41-3.44 (2H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.30-8.40 (3H, m), 8.90-9.02 (2H, br), 9.40-9.46 (2H, m).

MS (FAB) m/z 500 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 502 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.13; H, 3.74; Cl, 12.91; N, 12.75; S, 11.68.

分析値: C, 47.95; H, 3.78; Cl, 13.13; N, 12.65; S, 11.53.

実施例 A-133

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.24 (2H, br), 3.34 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.98 (2H, br),

7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, br s), 8.33 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.00 (2H, s).

MS (FAB) m/z 516 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 518 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

計算値: C, 50.50; H, 3.62; Cl, 6.78; N, 13.39; S, 12.26.

分析値: C, 50.24; H, 3.62; Cl, 7.14; N, 13.19; S, 12.04.

実施例A-134

4-[2-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.95 (2H, br), 3.15 (2H, br), 3.37 (2H, br), 3.79 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.28 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2EtOH$ として

計算値: C, 52.02; H, 4.13; Cl, 6.86; N, 16.25; S, 6.20.

分析値: C, 52.03; H, 3.99; Cl, 7.18; N, 15.99; S, 6.16.

実施例A-135

4-[5-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.09 (2H, br), 3.16 (2H, br), 3.53 (2H, br), 3.75 (2H,

br), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.95 (2H, s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 499 [(M + H)⁺, C1³⁵], 501 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₂H₁₉ClN₆O₄S · H₂Oとして

計算値: C, 51.11; H, 4.09; Cl, 6.86; N, 16.26; S, 6.20.

分析値: C, 51.29; H, 4.34; Cl, 6.80; N, 15.90; S, 6.08.

実施例A-136

1-[(5-クロロイソインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-105と同様に標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.20 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.62-3.78 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.63 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.42 (1H, s), 8.22 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.92 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.44 (2H, s).

MS (FAB) m/z 485 [(M + H)⁺, C1³⁵], 487 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₂H₂₁ClN₆O₃S · HCl · 1.8H₂Oとして

計算値: C, 47.71; H, 4.66; Cl, 12.80; N, 15.17; S, 5.79.

分析値: C, 48.01; H, 4.39; Cl, 13.19; N, 14.74; S, 5.73.

実施例A-4と同様に実施例A-137、実施例A-138に示した化合物を合成した。

実施例A-137

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.01 (2H, br), 3.14 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.81 (2H, br), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.46 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.52 (1H, br s), 8.91 (3H, m), 9.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 494 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 496 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$ として

計算値: C, 52.62; H, 4.38; Cl, 12.53; N, 12.37; S, 5.66.

分析値: C, 52.47; H, 4.51; Cl, 12.87; N, 12.09; S, 5.68.

実施例 A-138

1-[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.04 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.81 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.77 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.34 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 485 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.75; H, 4.23; Cl, 7.08; N, 16.78; S, 6.40.

分析値: C, 52.78; H, 4.27; Cl, 7.17; N, 16.67; S, 6.37.

実施例 A-6 と同様の反応により、実施例 A-139、実施例 A-140 に示した化合物を合成した。

実施例 A-139

4-[5-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピラジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.19 (2H, br), 3.26 (2H, br), 3.88 (2H, br), 3.94 (2H, br), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.91-7.95 (3H, m), 7.98 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

MS (FAB) m/z 510 $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$, 512 $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.41; H, 4.22; Cl, 6.69; N, 13.22; S, 6.05.

分析値: C, 54.27; H, 4.61; Cl, 6.99; N, 13.28; S, 6.12.

実施例 A-140

4-[5-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピラジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.03 (2H, br), 3.17 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.80 (2H, br), 7.04 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 12.45 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.11; H, 4.09; Cl, 6.86; N, 16.26; S, 6.20.

分析値: C, 50.92; H, 4.05; Cl, 6.96; N, 15.88; S, 6.10.

実施例 A-141

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(3-メチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.36 (3H, s), 2.95-3.30 (4H, br), 3.35-3.90 (4H, br),

7.50 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.72 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.80 (1H, s).

MS (FAB) m/z 506 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 508 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.8HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 57.68; H, 4.98; Cl, 11.35; N, 7.48; S, 5.70.

分析値: C, 57.50; H, 5.06; Cl, 11.35; N, 7.28; S, 5.95.

実施例A-142

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-3-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.21 (3H, s), 3.14 (4H, br), 3.68 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.09 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz), 8.15 (1H, br s), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 524 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{24}ClN_3O_4S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 61.92; H, 4.66; Cl, 6.77; N, 8.02; S, 6.12.

分析値: C, 61.76; H, 4.72; Cl, 7.04; N, 7.76; S, 6.30.

実施例A-143

1-(4-アミジノベンゾイル)-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.03 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78–7.85 (3H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.10 (2H, br s), 9.38 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 457 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 459 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例A-144

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.04 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.00 (4H, s), 7.60 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 11.00 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 485 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例A-145

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ) ピリジン-4-イル] ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-4と同様に標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 3.00–3.30 (4H, m), 3.40–4.10 (4H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, br s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.91–7.98 (3H, m), 8.18 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.32 (1H, s).

実施例A-146

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-7と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.95-3.25 (4H, m), 3.30-3.93 (4H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66-7.75 (1H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, br).

MS (FAB) m/z 507 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 509 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.34; H, 5.17; Cl, 11.66; N, 9.21; S, 5.27.

分析値: C, 51.07; H, 5.24; Cl, 11.85; N, 9.10; S, 5.75.

実施例A-147

2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (9H, s), 2.95-3.35 (4H, br), 3.50-4.00 (4H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.91-7.98 (3H, m), 8.25 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 9.28 (1H, s).

MS (FAB) m/z 623 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 625 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.58; H, 5.03; Cl, 5.67; N, 8.97; S, 5.13.

分析値: C, 59.43; H, 5.04; Cl, 5.95; N, 8.89; S, 5.17.

実施例A-148

2-アミノ-4-[4-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-7と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.95-3.25 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, m), 7.14 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.70-7.78 (3H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.16 (2H, br), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 523 [(M + H) $^+$, C1 35], 525 [(M + H) $^+$, C1 37].

元素分析: C₂₆H₂₃ClN₄O₄S · HCl · 1.5H₂O として

計算値: C, 53.25; H, 4.64; Cl, 12.09; N, 9.55; S, 5.47.

分析値: C, 53.21; H, 4.67; Cl, 11.96; N, 9.53; S, 5.61.

実施例A-149

4-[5-[4-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 3.00 - 3.40 (4H, br s), 3.50-4.05 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.73-7.83 (3H, m), 7.90-7.97 (5H, m), 8.27 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.63 (1H, m).

MS (FAB) m/z 509 [(M + H) $^+$, C1 35], 511 [(M + H) $^+$, C1 37].

元素分析: C₂₅H₂₁ClN₄O₄S · 0.5H₂O として

計算値: C, 57.97; H, 4.28; Cl, 6.84; N, 10.82; S, 6.19.

分析値: C, 57.99; H, 4.51; Cl, 6.99; N, 10.54; S, 6.53.

実施例 A-150

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[1-オキソ-6-(1-オキソピリジン-4-イル) ピリジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例 A-6 と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.15 (4H, br s), 3.50-4.00 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.21 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.26 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 525 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 527 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.00; H, 4.06; Cl, 6.73; N, 10.64; S, 6.09.

分析値: C, 57.03; H, 4.23; Cl, 6.82; N, 10.34; S, 6.15.

実施例 A-151

1-[4-(2-アセトキシメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド (900 mg) を 無水酢酸 (25 ml) に溶解し、15分間加熱還流し、エタノール (25 ml) を加えてさらに1時間加熱還流した。反応液にジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 1.5% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノールで結晶化させた。ジクロロメタンに溶解し、エタノール性塩酸を加えて酸性とし、濃縮して標題化合物 (842 mg, 87%, 淡黄色粉末) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.12 (3H, s), 3.06 (4H, br), 3.30-3.80 (4H, br), 5.23

(2H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.79–7.87 (4H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23–8.29 (2H, m), 8.49 (1H, br s), 8.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 564 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 566 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{29}H_{26}ClN_3O_5S \cdot 0.4HCl \cdot 0.7H_2O$ として

計算値: C, 58.91; H, 4.74; Cl, 8.39; N, 7.11; S, 5.42.

分析値: C, 58.86; H, 4.69; Cl, 8.29; N, 6.99; S, 5.41.

実施例A-152

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-3と同様にして、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.08 (4H, br), 3.47 (2H, br), 3.71 (2H, br), 4.66 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78–7.85 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23–8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.58 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 524 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{24}ClN_3O_4S \cdot 0.25HCl \cdot 1.2H_2O$ として

計算値: C, 58.67; H, 4.86; Cl, 8.02; N, 7.60; S, 5.80.

分析値: C, 58.73; H, 4.77; Cl, 7.94; N, 7.39; S, 5.82.

実施例A-153

2-アセトキシメチル-4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

1H NMR (CDCl₃) δ 2.21 (3H, s), 3.14 (4H, br), 3.30–4.10 (4H, br), 5.42 (2H,

s), 7.40–7.46 (3H, m), 7.54–7.64 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.90–7.97 (3H, m), 8.29 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 580 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 582 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{29}H_{26}ClN_3O_6S \cdot 0.3H_2O$ として

計算値: C, 59.49; H, 4.58; Cl, 6.06; N, 7.18; S, 5.48.

計算値: C, 59.33; H, 4.63; Cl, 6.18; N, 7.26; S, 5.49.

実施例A-154

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシメチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-3と同様に、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.06 (4H, br), 3.30–3.90 (4H, br), 4.63 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.66 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80–7.84 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25–8.32 (3H, m), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 538 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 540 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{24}ClN_3O_5S \cdot 0.4H_2O$ として

計算値: C, 59.48; H, 4.58; Cl, 6.50; N, 7.71; S, 5.88.

分析値: C, 59.60; H, 4.56; Cl, 6.50; N, 7.52; S, 5.92.

実施例A-155

1-[4-(2-アミノメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

室温で 1-[4-(2-アジドメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (159 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水 (0.5 ml) およびトリフェニルホスフィン (114 mg) を加え

て 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、ジクロロメタンに溶解させ、1 規定エタノール性塩酸、水を加えて濃縮し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (53 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br), 3.30-4.20 (4H, m), 4.24 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71-7.78 (2H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 7.89 (1H, br s), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.42 (2H, br s), 8.50 (1H, br s), 8.69 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 521 [$(M + H)^+$, C^{135}], 523 [$(M + H)^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.5\text{HCl} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.85; H, 5.04; Cl, 14.45; N, 9.13; S, 5.23.

分析値: C, 52.69; H, 4.93; Cl, 14.60; N, 9.21; S, 5.25.

実施例 A-156

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[2-(ジメチルアミノメチル) ピリジン-4-イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 178 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (300 mg) を原料として、ブロム体を得、室温でジメチルアミン 塩酸塩 (469 mg)、炭酸カリウム (795 mg) を加えて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 ~ 5% メタノール-ジクロロメタン) で精製した。エタノール性塩酸を加えて濃縮し、さらに酢酸エチルを加えて得られた無色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (74 mg, 21%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.82 (6H, s), 3.07 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, m), 4.50 (2H, br s), 7.51 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79-7.85

(2H, m), 7.86 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (1H, br s), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.73 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 549 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 551 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{29}H_{29}ClN_4O_3S \cdot 1.1HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 55.71; H, 5.50; Cl, 11.91; N, 8.96; S, 5.13.

分析値: C, 55.61; H, 5.49; Cl, 11.89; N, 9.18; S, 5.27.

実施例A-157

1-[4-[2-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例10と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (9H, s), 3.13 (4H, br), 3.40-4.00 (4H, m), 4.50 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.57 (1H, br s), 7.35 (1H, dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1H, br s), 7.57-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 621 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 623 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-158

2-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-[4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (9H, s), 3.13 (4H, br), 3.40-4.00 (4H, m), 4.52 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.86 (1H, br s), 7.39-7.44 (3H, m), 7.56-7.63 (4H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.31

(1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 637 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 639 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{32}H_{33}ClN_4O_6S \cdot 0.7H_2O$ として

計算値: C, 59.15; H, 5.34; Cl, 5.46; N, 8.62; S, 4.94.

分析値: C, 58.92; H, 5.41; Cl, 5.56; N, 8.52; S, 5.05.

実施例 A-159

2-アミノメチル-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-7 と同様に標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br), 3.35-3.95 (4H, m), 4.24 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80-7.87 (3H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 8.17-8.22 (2H, m), 8.25-8.30 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.51 (1H, br s), 8.71 (3H, br s).

MS (FAB) m/z 537 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 539 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{27}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 1.7HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 52.56; H, 4.69; Cl, 15.51; N, 9.08; S, 5.20.

分析値: C, 52.69; H, 4.85; Cl, 15.51; N, 8.90; S, 5.13.

実施例 A-160

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-シアノピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4-[4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド (1.67 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリメチルシリルニトリル (0.42 ml)、塩化ジメチルカルバモイル (0.30 ml) を加えて室温で 24 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメ

タンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% メタノール-ジクロロメタン）で精製して標題化合物（1.44 g, 84%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.14 (4H, br s), 3.49 (2H, br s), 3.89 (2H, br s), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55–7.72 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.90–8.04 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.77 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 517 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{135}]$, 519 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 62.33; H, 4.08; Cl, 7.48; N, 10.75; S, 6.15.

分析値: C, 62.16; H, 4.20; Cl, 7.65; N, 10.69; S, 6.04.

実施例A-161

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-シアノピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.13 (4H, br s), 3.60 (2H, br s), 3.87 (2H, br s), 7.46 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54–7.65 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.90–7.97 (3H, m), 8.28–8.33 (2H, m).

MS (FAB) m/z 533 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{135}]$, 535 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 60.84; H, 3.97; Cl, 6.65; N, 10.51; S, 6.02.

分析値: C, 60.76; H, 4.04; Cl, 6.64; N, 10.39; S, 6.05.

実施例A-162

1-[4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-3、実施例A-4と同様の反応により、4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステルを原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 3.04 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.12 (4H, br), 3.45-4.00 (6H, m), 5.11 (1H, br s), 7.31 (1H, dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz), 7.35 (1H, br s), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 635 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 637 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 62.40; H, 5.55; N, 8.82.

分析値: C, 62.78; H, 5.93; N, 8.51.

実施例A-163

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 3.00-3.30 (6H, m), 3.50-4.00 (6H, m), 5.28 (1H, br s), 7.37 (1H, dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, br s), 7.56-7.63 (3H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

MS (FAB) m/z 651 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 653 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.55; H, 5.54; N, 8.42.

分析値: C, 59.75; H, 5.61; N, 8.07.

実施例A-164

2-(2-アミノエチル)-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-7と同様に、4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン *N*-オキシドを原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.95-3.30 (6H, m), 3.30-3.90 (6H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.71-8.10 (8H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.51 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 551 [(M + H) $^+$, Cl^{35}], 553 [(M + H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.24; H, 5.09; Cl, 12.01; N, 9.04; S, 5.17.

分析値: C, 54.40; H, 5.36; Cl, 11.90; N, 8.97; S, 5.27.

実施例A-165

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (60 mg)、4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 *p*-ニトロフェニル エステル (52 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (油性、60%, 7.20 mg) を加えて1時間攪拌した。水および酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製後、エタノールに溶解して1規定エタノール性塩酸を加えて濃縮して標題化合物 (58 mg, 60%) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.60 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, br), 7.76 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.90 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.92-7.99 (3H, m), 8.12 (2H, d, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$), 8.58 (1H, br s), 8.93 (2H, d, $J = 5.4 \text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 548 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 550 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{28}H_{22}ClN_3O_5S \cdot 0.8HCl \cdot 1.3H_2O$ として

計算値: C, 55.99; H, 4.26; Cl, 10.63; N, 7.00; S, 5.34.

分析値: C, 55.96; H, 4.31; Cl, 10.43; N, 6.94; S, 5.56.

実施例A-166

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

参考例7と同様の反応により、4-(4-ブロモベンゾイル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンを原料として標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10-3.90 (7H, m), 7.43 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$), 8.02 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.20-8.38 (5H, m), 8.74 (1H, br s), 8.94 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 548 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 550 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{28}H_{22}ClN_3O_5S \cdot 0.8HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 57.37; H, 4.09; Cl, 10.89; N, 7.17; S, 5.47.

分析値: C, 57.24; H, 4.15; Cl, 10.88; N, 6.97; S, 5.29.

実施例A-167

cis-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-シアノピリジン-4-イル)ベンゾイル]-2,6-ジメチルピペラジン

実施例A-160と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40-1.60 (6H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.40-3.90 (3H, m), 4.40-4.90 (1H, br), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 545 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 547 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 63.90; H, 4.62; Cl, 6.50; N, 10.28; S, 5.88.

分析値: C, 63.87; H, 4.98; Cl, 6.33; N, 9.96; S, 5.75.

実施例A-168

4-[4-[[*cis*-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-シアノピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42-1.55 (6H, m), 2.43-2.60 (2H, m), 3.40-3.90 (3H, m), 4.40-4.90 (1H, br), 7.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.29-8.32 (2H, m).

MS (FAB) m/z 561 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 563 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.49; H, 4.56; Cl, 6.26; N, 9.89; S, 5.66.

分析値: C, 61.47; H, 4.63; Cl, 6.13; N, 9.72; S, 5.73.

実施例A-169

1-[4-[(3-アミノメチル)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イ

ル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4、実施例 A-7 と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br), 3.51 (2H, br), 3.69 (2H, br), 4.09 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.42 (4H, m), 8.51 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 522 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

計算値: C, 60.34; H, 4.89; Cl, 12.74; N, 7.55; S, 5.76.

分析値: C, 60.15; H, 4.89; Cl, 12.44; N, 7.52; S, 5.80.

実施例 A-170

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例 A-4 と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.94 (2H, br s), 3.07 (2H, br s), 3.52 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26-8.31 (2H, m), 8.53 (1H, br s), 8.87 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 513 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.34; H, 4.07; Cl, 10.13; N, 15.01; S, 5.73.

分析値: C, 49.25; H, 4.01; Cl, 10.12; N, 15.07; S, 5.59.

実施例 A-171

trans-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-105と同様に、*trans*-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を無色アモルファスパウダーとして得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50-2.65 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.46 (6H, s), 4.23 (2H, br), 7.60 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.15-8.40 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z 636 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 638 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.42; H, 5.07; Cl, 9.86; N, 5.84; S, 4.46.

分析値: C, 53.21; H, 4.75; Cl, 9.91; N, 5.80; S, 4.54.

実施例A-172

cis-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-171と同様に、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.70-3.00 (6H, m), 3.40-3.80 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.13 (1H, br), 4.97 (1H, br), 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.90-8.95 (2H, m).

MS (FAB) m/z 636 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 638 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.69; H, 4.70; Cl, 10.46; N, 6.20; S, 4.73.

分析値: C, 56.72; H, 4.66; Cl, 10.31; N, 6.03; S, 4.71.

実施例A-173

cis-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-35と同様に、*cis*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.60 (10H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.40 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s), 8.95 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 606 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 608 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.45; H, 5.01; Cl, 11.14; N, 10.00; S, 4.58.

分析値: C, 51.52; H, 5.30; Cl, 11.33; N, 10.01; S, 4.72.

実施例A-174

4-[4-[[*cis*-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N -オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.60 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.86 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30-7.50 (4H, m), 7.70-7.85 (6H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 622 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 624 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 55.36; H, 4.83; Cl, 5.45; N, 10.76; S, 4.93.

分析値 : C, 55.05; H, 4.77; Cl, 5.77; N, 10.51; S, 4.90.

実施例 A-175

4-[4-[[*cis*-2,6-ビス(エトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様にして、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.85-2.95 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.63 (6H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.25-8.35 (3H, m).

MS (FAB) m/z 652 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 654 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{S} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 55.42; H, 5.03; Cl, 5.11; N, 6.06; S, 4.62.

分析値 : C, 55.50; H, 4.93; Cl, 5.12; N, 5.89; S, 4.54.

実施例 A-176

trans-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様に、*trans*-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.50-2.60 (4H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.87 (2H, br s), 7.40 (2H, br s), 7.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z 606 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 608 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{30}H_{28}ClN_5O_5S \cdot 1.2HCl \cdot 3H_2O$ として

計算値: C, 51.19; H, 5.04; Cl, 11.08; N, 9.95; S, 4.56.

分析値: C, 51.10; H, 4.97; Cl, 11.17; N, 9.71; S, 4.64.

実施例A-177

4-[4-[[trans-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.98 (2H, br), 7.48 (2H, br), 7.55-7.65 (2H, m), 7.80-8.00 (6H, m), 8.20-8.40 (5H, m), 8.60 (1H, s).

MS (FAB) m/z 622 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 624 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例A-178

trans-2,6-ビス(カルボキシメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-3と同様に、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50-2.75 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 7.80-7.85 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.60-8.70 (2H, m), 12.32 (2H, s).

MS (FAB) m/z 608 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 610 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{30}H_{26}ClN_3O_7S \cdot 0.2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 57.71; H, 4.39; Cl, 6.81; N, 6.73; S, 5.14.

分析値: C, 57.78; H, 4.35; Cl, 6.73; N, 6.68; S, 5.11.

実施例A-179

trans-2, 6-ビス (2-ヒドロキシエチル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

trans-2, 6-ビス (カルボキシメチル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (269 mg) をテトラヒドロフラン (40 ml) に懸濁させ、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (480 μ l)、1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (672 mg) を加え、室温にて3.5時間攪拌した。氷冷下、水素化ボウ素ナトリウム (297 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、酢酸エチルを加えて有機層を分取して食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (4% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、テトラヒドロフランに溶解し、塩酸飽和メタノールを加えて一度乾固し、残さに酢酸エチルを加えて結晶化させ、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 7.80-7.90 (31H, m), 7.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (4H, m), 8.54 (1H, s), 8.85-8.95 (2H, m).

HRMS (FAB) m/z 580.1633 ($M + H$)⁺ (calcd for $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$ 580.1673.)

実施例A-180

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2.74 (3H, s), 2.99-3.81 (8H, br), 7.71 (1H, s), 7.33 (1H,

dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.77–8.84 (1H, m), 8.79 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 495 [(M + H)⁺, C1³⁵], 497 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₃ClN₄O₃S · 0.9 HCl · H₂O として

計算値: C, 55.01; H, 4.78; Cl, 12.34; N, 10.26; S, 5.87.

分析値: C, 54.99; H, 5.01; Cl, 12.12; N, 10.03; S, 5.88.

実施例A-181

4-[4-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z 511 [(M + H)⁺, C1³⁵], 513 [(M + H)⁺, C1³⁷].

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.95–3.18 (4H, br), 3.37–3.81 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.42 (1H, s).

元素分析: C₂₅H₂₃ClN₄O₄S · 0.8 H₂O として

計算値: C, 57.15; H, 4.72; Cl, 6.75; N, 10.66; S, 6.10.

分析値: C, 57.22; H, 4.64; Cl, 7.04; N, 10.42; S, 6.17.

実施例 A-182

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

室温で1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(500 mg)と(ピリジン-2-イル)トリブチルスズ(418 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解させ、この反応液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (69 mg)を加えて100℃で9時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルおよびアンモニア水を加え、酢酸エチルと水で分配した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(4%メタノール-塩化メチレン)で精製した。得られた画分にエタノールを加えて濃縮し、さらにジエチルエーテルを加えて析出してきた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物のフリー体(254 mg)を得た。さらに、フリー体を塩化メチレンに溶解させ一規定塩酸(エタノール性)を加えて酸性にし、濃縮後酢酸エチルおよびジエチルエーテルを加えて濃縮し、析出してきた無色粉末を濾取乾燥して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.90-2.98 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.00 (1H, dt, $J = 2.0$ and 8.3 Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.47 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 485 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-183

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.10-3.20 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.85-

3.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.30-7.52 (5H, m), 7.68 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.28 (2H, s), 9.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例A-184

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により標題化合物を合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.01-3.10 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 7.3$ and 4.9 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (1H, dt, $J = 1.5$ and 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 9.48 (2H, s).

MS (FAB) m/z 500 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 502 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例A-185

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

1H NMR (CDCl₃) δ 3.24 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.36-7.53 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (1H, br s), 8.36-8.39 (1H, m), 9.29 (2H, s).

MS (FAB) m/z 516 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 518 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例A-186

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.71 (3H, s), 2.96 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, br s), 8.23 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.40 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 499 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-187

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 3.16-3.20 (2H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.32-7.42 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.92-9.05 (3H, m).

MS (FAB) m/z 513 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 515 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-188

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.74 (3H, s), 3.01-3.09 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.31 (1H, br s), 8.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.43 (2H, s).

MS (FAB) m/z 514 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 516 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-189

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (3H, s), 3.24 (2H, br), 3.34 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.99 (2H, br), 7.39 (1H, dd, *J* = 2.4 and 6.8 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 1.5 and 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.99 (2H, s).

MS (FAB) *m/z* 530 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 532 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-190

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.06 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.84 (1H, dd, *J* = 6.4, 4.9 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.20 (2H, s).

MS (FAB) *m/z* 518 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 520 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-191

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-3-フルオロピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.23-3.27 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.98-4.01 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.88 (1H, s), 8.18 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 9.00 (2H, s).

HRMS (FAB) m/z 534.0468 [(M + H)⁺ calcd for C₂₂H₁₈ClFN₅O₄S₂, 534.0473].

実施例A-192

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.71 (6H, s), 2.95 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.14 (2H, br s), 9.39 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 511 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 513 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-193

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,6-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.61 (6H, s), 3.18 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.29 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.59 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.89 (1H, br s), 8.98 (2H, s).

MS (FAB) m/z 527 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 529 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-194

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,5-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.39 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.40

(2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.32 (2H, s), 12.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 513 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-195

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,5-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.5 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.78 (2H, s), 9.20 (1H, s).

MS (FAB) m/z 527 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 529 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-196

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.33 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.17 (2H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.82 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78-7.85 (2H, m), 8.72 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.01 (2H, s), 12.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 513 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-197

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.20 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.75 (2H, s), 9.02 (1H, s).

MS (FAB) m/z 527 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 529 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-198

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.05 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 3.46 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.00 (2H, s).

MS (FAB) m/z 528 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 530 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-199

4-[2-[[4- (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.64 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 1.7$ and 8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.76 (2H, s).

MS (FAB) m/z 544 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 546 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-200

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3,5-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.16 (6H, s), 2.99 (2H, br s), 3.17 (2H, br s), 3.42 (2H, br s), 3.82 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.72 (2H, br s), 8.91 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 513 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-201

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.57 (3H, s), 2.96 (2H, br s), 3.15 (2H, br s), 3.36 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.44 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 499 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-202

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-6-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.59 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.94 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.69

(1H, s), 9.07 (1H, s), 9.25 (2H, s).

MS (FAB) m/z 513 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 515 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-203

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.04 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 499 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-204

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.37 (3H, s), 2.94-2.97 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.44 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 499 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-205

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-5-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.16-3.19 (2H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.20-7.41 (4H, m), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (2H, s).

MS (FAB) m/z 513 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 515 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

HRMS (FAB) m/z 513.1144 $(\text{M} + \text{H})^+$ (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ 513.1112).

実施例A-206

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.41 (3H, s), 2.98 (2H, br s), 3.15 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.8$, 4.9 Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 9.09 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 499 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-207

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (100 mg)をジメトキシエタン (10 ml)およびトルエン (10 ml)の混合溶媒に懸濁させ、ローソン試薬 (2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド, 42 mg)を加えて、2日間加熱還流した。室温まで冷却した後、濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (3→5% メタノール-塩化メチレン)で精製した。一規定塩酸 (エタノール性)

を加えて酸性にし、濃縮後酢酸エチルを加えて析出してきた黄色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (34 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00 (2H, br s), 3.28 (2H, br s), 3.59 (2H, br s), 4.44 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.90 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 9.33 (2H, s), 12.51 (1H, s).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-208

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(ヒドロキシイミノ)[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]メチル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン (243 mg) をエタノール (50 ml) に懸濁させ、ヒドロキシアミン塩酸塩 (338 mg), 酢酸ナトリウム (399 mg) および塩化水銀(II) (132 mg) を順次加えて、室温で6時間攪拌した。セライト濾過で不溶物を濾去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (7% メタノール-塩化メチレン) で精製し、2つのフラクションを得た。それぞれを濃縮し、低極性化合物 (20 mg, 無色粉末) および高極性化合物 (20 mg, 無色粉末) をそれぞれ得た。

低極性化合物 :

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.01 (4H, br s), 3.09 (4H, br s), 7.00 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, br s), 7.89 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.73 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 9.30 (2H, s).

HRMS (FAB) m/z 498.1115 $(M + H)^+$ (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ 498.1115).

高極性化合物 :

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.06 (4H, br s), 3.30-3.32 (4H, 水と重なり不明瞭), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, br s), 7.87 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.73 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 9.24 (2H, s).

HRMS (FAB) m/z 498.1110 ($M + H$)⁺ (calcd for C₂₂H₂₁ClN₇O₃S 498.1115).

実施例 A-209

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(ヒドラゾノ)[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]メチル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン (499 mg)をエタノール (100 ml)および塩化メチレン (100 ml)の混合溶媒に懸濁させ、ヒドラジーン-水和物 (146 μ g) および塩化水銀(II) (272 mg)を順次加えて、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (8% メタノール-塩化メチレン) で精製した。塩化メチレンを加えて濃縮し析出してきた黄色結晶を濾取乾燥し、標題化合物 (100 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.03 (8H, br s), 6.77 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 8.8 and 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.3 Hz), 9.35 (2H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 497 [($M + H$)⁺, Cl³⁵], 499 [($M + H$)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-210

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンジリデン]ピペリジン

参考例7と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.45-2.52 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.20-3.24 (2H, m), 6.44 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.82 (2H, d, J = 6.6 Hz).

HRMS (FAB) m/z 481.0783 ($M + H$)⁺ (calcd for C₂₅H₂₂ClN₂O₂S₂ 481.0811).

実施例A-211

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 2.93 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (1H, br s), 8.18-8.23 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.53 (1H, br s), 8.82 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.38 (2H, s).

MS (FAB) m/z 508 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 510 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-212

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.60 (3H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 6.8$ and 2.9 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.97 (2H, s).

MS (FAB) m/z 524 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 526 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-213

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.93 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 3.36 (2H, br s), 3.81 (2H, br s),

7.50 (1H, dd, $J = 7.3$ and 4.9 Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8$ and 1.5 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.52 (1H, br s), 8.75 (1H, d, $J = 4.9$), 9.46 (2H, s).

MS (FAB) m/z 494 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 496 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-214

2-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.13-3.16 (2H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.35-8.38 (1H, m), 9.26 (2H, s).

MS (FAB) m/z 510 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 512 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-215

1-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (739 mg) を 1 規定の塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で 30 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (15 ml)、トリエチルアミン (2 ml)、塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (740 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄 (3 回) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow 酢酸エチル : 塩化メチレン = 3 : 1 \rightarrow 0 : 1 \rightarrow 塩化メチレン : メタノール = 100 : 2 \rightarrow 10

0 : 7) で精製し、白色固体として標題化合物 (167 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.28 (9H, s), 3.25 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.35 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.51 (2H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.80 (2H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 9.03 (2H, s).

MS (FAB) m/z 567 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 A-216

4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]-1-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[[5-(4-ピリジル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (167 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (7 ml) の混合溶媒に溶かし、水酸化カリウム (34 mg) を加え、室温で30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした。減圧下濃縮し、塩化メチレンで抽出 (4回) し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 1 : 0 \rightarrow 2 : 4 : 1) で精製した。得られたアモルファスを塩化メチレンに溶かし、ヘキサンに滴下することでパウダーとして析出させた。白色の固体として標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.23 (1H, s), 3.25 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.35 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.51 (2H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.3, 0.98$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.80 (2H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 9.02 (2H, s).

MS (FAB) m/z 490 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 A-217

1-[(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.22-3.80 (8H, m), 4.63-4.65 (4H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.14 (2H, br), 8.9 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 483 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 485 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-218

4-[4-[[4-[(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N -オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.25-3.77 (8H, m), 4.62-4.65 (4H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 499 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 501 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-219

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-エチル-1-[[5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン.

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.75 (1.5H, t, $J = 7.8$ Hz), 0.94 (1.5H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.60-1.89 (2H, m), 2.23-2.57 (2H, m), 3.14 (0.5H, m), 3.25-3.43 (1H, m), 3.45-3.90 (2.5H, m), 4.44-4.53 (0.5H, m), 4.65-4.72 (0.5H, m), 7.04 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.34 (1H, dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 8.18 (2H, br), 8.90 (2H,

br), 9.39 (2H, t, $J = 2.4$ Hz), 12.48 (1H, br).

MS (FAB) m/z 511 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 513 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-220

4-[2-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.74 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.93 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.03-1.09 (0.5H, m), 1.58-1.68 (0.5H, m), 1.70-1.90 (1.5H, m), 2.13-2.57 (2H, m), 3.13-3.21 (0.5H, m), 3.25-3.60 (2H, m), 3.70-3.76 (0.5H, m), 3.78-3.86 (0.5H, m), 4.45-4.52 (0.5H, m), 4.67 (0.5, br), 7.04 (1H, m), 7.34 (1H, dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (2H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 8.38 (2H, t, $J = 7.3, 3.4$ Hz), 9.29 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 12.46 (1H, br).

MS (FAB) m/z 517 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 519 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 A-221

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-ニル)スルホニル]-2-エチル-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 A-182 と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.77 (1.5H, t, $J = 7.8$ Hz), 0.95 (1.5H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.62-1.70 (0.5H, m), 1.73-1.82 (0.5H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.44-2.71 (2H, m), 3.14-3.24 (0.5H, m), 3.35-3.62 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 3.79-3.85 (0.5H, m), 4.47-4.53 (0.5H, m), 4.67-4.74 (0.5H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.03-8.14 (4H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 9.36 (2H, d, $J = 3.7$ Hz).

MS (FAB) m/z 528 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 530 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-222

4-[2-[4-[6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド.

実施例A-6と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.76 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.15-1.28 (0.5H, m), 1.60-1.69 (0.5H, m), 1.70-1.92 (1.5H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 3.12-3.24 (0.5H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.64-3.87 (1H, m), 4.47-4.54 (0.5, m), 4.67-4.74 (0.5H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.34-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 544 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 546 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-223

4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例A-182と同様に合成した。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.74 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.02-1.13 (0.5H, m), 1.57-1.68 (0.5H, m), 1.70-1.89 (2H, m), 2.25-2.49 (1H, m), 3.10-3.23 (0.5H, m), 3.27-3.59 (2.5H, m), 3.68-3.87 (1H, m), 4.45-4.52 (0.5H, m), 4.63-4.71 (0.5H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 7.79 (1H, br), 7.98-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.75-8.77 (1H, m), 9.48 (2H, br), 12.46 (1H, br).

MS (FAB) *m/z* 511 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 513 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例A-224

2-[2-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(エチル)-1-[(5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (234 mg) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に、室温でメタクロロ過安息香酸 (1.58 g) を加え5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて1時間攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え、塩化メチレンにより水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:50) に付し、得られた油状物をエタノール-ジエチルエーテルから固化させることにより、淡黄色固体の標題化合物 (44.1 mg) を得た。

MS (FAB) m/z 527 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 529 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.75 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.93 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.05-1.13 (0.5H, m), 1.58-1.92 (2.5H, m), 2.29-2.78 (1H, m), 3.13-3.89 (4H, m), 4.40-4.52 (0.5H, m), 4.62-4.71 (0.5H, m), 7.04 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.33 (2H, br), 12.44 (1H, br).

実施例A-225

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-3-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

3-(5-チアゾリル)ピリジン (400 mg) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に-78 °Cにて*n*-ブチルリチウム (1.52 規定ヘキサン溶液, 1.45 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、10分後に冷却バスをはずし、徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、白色固体として5-(3-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩の残渣を得た。この残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (600 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (255 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミ

ノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (360 mg) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び水 (100 ml) を加えた。生じた白色沈殿物を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄し、淡茶色固体として標題化合物 (727 mg) を得た。その一部に塩酸水溶液を加えた後、濃縮乾燥し、下記データを得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.32 (4H, br s), 3.94 (2H, br s), 4.59 (2H, br s), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66-7.76 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.63 (1H, br s), 8.78 (1H, s), 9.16 (1H, s), 12.61 (1H, s).

MS (FAB) m/z 488 ($M + H$) $^+$.

実施例 A-226

3-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.31 (4H, br s), 3.93 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.19 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.67 (1H, br s), 8.93 (1H, s), 12.61 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 504 ($M + H$) $^+$, 488 ($M + H - O$) $^+$.

実施例 A-227

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン (400 mg) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (12 ml) を加え、10 日間攪拌後、減圧下濃縮し、白色固体として1-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩を得た。この塩酸塩の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (522 mg) を

溶解し、室温にてジイソプロピルエチルアミン (538 μ l) を加えた。3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン = 7:1) を用いて精製し、泡状物質として標題化合物 (240 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.63 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.40-7.52 (4H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 8.03 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

実施例 A-228

1-[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

実施例 A-99 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (3H, s), 3.33 (4H, br s), 3.95 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.40 (1H, br s), 8.94 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 9.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.66 (1H, s).

MS (FAB) m/z 502 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 504 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-229

4-[2-[4-[5-クロロインドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.28 (4H, br s), 3.47 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 7.17 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 6.8,$

2.7 Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.59 (1H, s), 12.57 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 518 ($M + H$)⁺, 502 ($M + H - O$)⁺.

実施例 A-230

1-[5-エチニルインドール-2-イル]スルホニル]-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン (400 mg) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (12 ml) を加え、1時間攪拌後、減圧下濃縮し、白色固体として1-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩の残渣を得た。この残渣の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、塩化[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル (630 mg) を溶解し、0 °Cにてジイソプロピルエチルアミン (746 μ l) を加えた。4時間攪拌後、塩化メチレン (10 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 6 : 1) を用いて精製し、泡状物質として1-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]-4-[[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (214 mg) を得た。この残渣のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、メタノール (10 ml)、モルホリン (54.0 μ l)、及び水酸化カリウム (52.0 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、塩化メチレン (30 ml)、及び水 (10 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 6 : 1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (84.8 mg) を

得た。これをテトラヒドロフランに溶解後、水を加え、濃縮することにより、白色固体を得、下記データを得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.15 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.01 (1H, s), 4.41 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.63 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 478 ($M + H$) $^+$.

実施例 A-231

4-[2-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.16 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.02 (1H, s), 4.41 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.26 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.48 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 494 ($M + H$) $^+$, 478 ($M + H - O$) $^+$.

実施例 A-232

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.14 (4H, br s), 3.79 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79-8.85 (2H, m).

MS (FAB) m/z 499 [$(M + H)^+$, C^{135}], 501 [$(M + H)^+$, C^{137}].

実施例A-233

4-[2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.13 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.28 (5H, m), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 515 $[(M+H)^+, C1^{35}]$, 517 $[(M+H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-234

1-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.13 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.42 (2H, br s), 7.37 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 499 $[(M+H)^+, C1^{35}]$, 501 $[(M+H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-235

2-[2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.14 (4H, br s), 3.78 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.47 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz),

7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.42-8.51 (3H, m), 8.95 (1H, s).

MS (FAB) m/z 515 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 517 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-236

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.18 (4H, br s), 3.80 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.15 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.84 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 488 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 490 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-237

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.16 (4H, br s), 3.78 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.47 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 504 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 506 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-238

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)

チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.24 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.46 (2H, br s), 7.50-7.65 (3H, m), 8.03-8.10 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.80 (2H, m).

MS (FAB) m/z 505 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 507 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-239

4-[2-[4-[6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.22 (4H, br s), 3.82 (2H, br s), 4.47 (2H, br s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.25 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 521 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 523 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-240

1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

室温でエチル 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (200 mg)をテトラヒドロフラン (5 ml)およびメタノール (5 ml)の混合溶媒に溶解させ、この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 ml)を一気に滴下した。5分間攪拌した後、テトラヒドロフランおよびメタノールを減圧下溶媒留去し1規定塩酸で中和した。溶媒を留去し乾固させ、粗精製物の 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸を得た。

室温で3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸 および1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (292 mg)を、*N,N*-ジメチルホル

ムアミド (10 ml)に懸濁させた。この反応液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (117 mg)、*N*-メチルモルホリン (191 μ l)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (250 mg)を順次加えた後、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水および酢酸エチルで分配した。油層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。残さにエタノールを加えて析出してきた黄色結晶を濾取乾燥して標題化合物のフリー体 (282 mg)を得た。このフリー体をエタノールに懸濁させ、1規定塩酸 (エタノール性) および水を少量加えて酸性にした。このものを濃縮し、再びエタノールおよび酢酸エチルを加えて濃縮し、析出してきた結晶を濾取、乾燥して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.05-3.09 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45-8.52 (2H, m), 8.92-8.98 (2H, m), 9.17 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 484 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 486 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-241

4-[6-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1,2,4-トリアジン-3-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.06 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.70 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.06 (1H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 500 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 502 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-242

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジ

ン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.09 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, br s), 8.86 (2H, d, $J = 5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 511 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 513 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-243

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.71 (6H, s), 2.94 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (2H, br s), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27-8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.38 (2H, s).

MS (FAB) m/z 522 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 524 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-244

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,6-ジメチルピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.61 (6H, s), 3.15 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.96 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.37 (2H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8$, 1.5 Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, s), 8.96 (2H, s).

MS (FAB) m/z 538 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 540 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-245

1-[5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン.

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン (180 mg) に飽和塩酸メタノール溶液 (10 ml) を加え、30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に塩化メチレン (10 ml)、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (260 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (235 μ g) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (10 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (131 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.18 (4H, s), 3.57 (4H, s), 7.37-7.46 (4H, m), 7.50-7.59 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.76 (2H, br d, J = 4.4 Hz).

実施例A-246

1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例A-103と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.05 (4H, br t, J = 4.0 Hz), 3.18 (4H, br t, J = 4.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.19 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.97 (2H, d, J = 6.6 Hz), 12.40 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 517 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例A-247

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00 (4H, br t, $J = 4.6$ Hz), 3.17 (4H, br t, $J = 4.0$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.35 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 533 ($M + H$) $^+$.

実施例A-248

1-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン (180 mg) に飽和塩酸メタノール溶液 (10 ml) を加え、30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の N,N -ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に(5-クロロインドール-2-イル)カルボン酸 (90.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (75.5 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (107 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (233 μg) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (100 ml) 及び水 (500 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (500 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g, 塩化メチレン:アセトン = 3:1 \rightarrow 1:1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (97.5 mg) を得た。これを塩酸-メタノール-塩化メチレン-テトラヒドロフランに溶解後、濃縮することにより、標題化合物を得た。

塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10 (4H, br s), 3.84 (4H, br s), 6.76 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.97 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 11.76 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 481 ($M + H$) $^+$.

実施例 A-249

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07 (4H, br s), 3.83 (4H, br s), 6.75 (1H, s), 7.18 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.33 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 11.74 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 497 ($M + H$) $^+$.

実施例 A-250

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン.

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.84-1.62 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.26-2.41 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.18-3.50 (2H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.70-4.45 (2H, m), 5.36-5.58 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.16 (2H, br), 8.90 (2H, br), 9.37 (2H, s), 12.48 (1H, br).

MS (FAB) m/z 539 [$(M + H)^+$, Cl^{35}], 541 [$(M + H)^+$, Cl^{37}].

実施例 A-251

4-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン.

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 0.64-1.68 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.25-2.58 (1H, m), 2.60-2.83 (1H, m), 2.87-4.23 (4H, m), 4.40-4.53 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.15 (2H, br), 8.88 (2H, br), 9.37 (2H, br), 12.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 556 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 558 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-252

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン.

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.14 (3H, br s), 1.28 (3H, br s), 3.20-3.90 (6H, br), 7.53-7.70 (2H, br), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.90 (1H, br), 7.96-8.08 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.33 (4H, m), 8.57 (1H, s), 8.92 (2H, br).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 522 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-253

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, br), 1.39 (3H, br), 3.26 (1H, br), 3.50-3.95 (5H, br), 7.45-7.55 (4H, br), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J =$

7.8 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.27 (2H, br), 8.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 538 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-254

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-26と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.50 (6H, s), 3.10 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, br t), 3.50 (2H, br), 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.90 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 522 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-255

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.60 (5H, br), 3.04 (2H, s), 3.20 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.88-7.96 (1H, m), 7.95 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 538 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例A-256

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-
1-[[4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン-1-イル]カルボニル]ピペラジン

4-(ピリジン-4-イル)-3-ヘキセン酸 塩酸塩 (480 mg) を塩化メチレン (30 mL) とN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混液に溶解した。氷冷下、1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (1.024 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (405 mg)、N-メチルモルホリン (607 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (575 mg) を加え10分後に室温に戻し攪拌した。48時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を減圧下溜去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) に付し、標題化合物 (680 mg, 無色油状物) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.64-3.87 (14H, m), 3.69 (3H, s), 6.33-6.42 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.21-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.54 (2H, m).

MS (FAB) m/z 557 ($M + H$) $^+$.

実施例A-257

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン-1-イル]カルボニル]ピペラジン-2-イル]酢酸 ナトリウム塩

100 mLのナスコールに、4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[[4-(ピリジン-4-イル)-3-ヘキセン-1-イル]カルボニル]ピペラジン (680 mg) を加えメタノール (20 mL) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液 (5 mL) 加え70 °Cで攪拌した。23時間後反応を停止し、濃縮後結晶を濾過し、ナトリウム塩として標題化合物 (320 mg, 無色固体) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-3.90 (16H, m), 6.40-6.48 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J =$

2.9 Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.41 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.40 (2H, m).

実施例 A-258

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(ピペリジン-1-イル) カルボニルメチル]-1-[(4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン-1-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.61-3.82 (24H, m), 4.65-4.93 (2H, m), 6.96-7.68 (5H, m), 8.02 (1H, s), 8.51 (2H, m).

実施例 A-259

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(ピペリジン-1-イル) カルボニルメチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-1-シクロヘキセン-1-イル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63-4.94 (26H, m), 6.28 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.18-7.40 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 626 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$.

実施例 A-260

1-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリル] スルホニル]-4-[(5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.07 (2H, br), 3.24 (2H, br), 3.39 (2H, br), 3.82 (2H, br), 3.92 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 15.6$ Hz),

7.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.34 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.98 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 9.46 (2H, s).

MS (FAB) m/z 500 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 502 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-261

1-[(E)-4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル]スルホニル-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリル]スルホニル-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (366 mg) を塩化メチレン (18 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 -78°C で3臭化ホウ素 (1.0モル溶液、塩化メチレン) を加え、 -78°C で0.5時間、 0°C で2時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて不溶物をろ去後、塩化メチレンを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (10%メタノール-塩化メチレン)、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、粗精製物 (146 mg) を得た。得られた粗精製物の一部 (81.0 mg) をテトラヒドロフランに溶解し、1規定塩酸-エタノールを加えて、固化し、ろ取し、さらにメタノールに溶解し、ろ過後、水を加え、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (68.5 mg) を無色粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00-3.10 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.36 (2H, br s), 8.95-9.05 (2H, m), 9.47 (2H, s), 11.10 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 486 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 488 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例A-262

4-[2-[[4-[(E)-4-クロロ-2-ヒドロキシシチリル]スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-105と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.45-9.00 (2H, m), 9.32 (2H, s), 10.95 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 502 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 504 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-263

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-105と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50-2.80 (3H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s), 8.75-8.85 (2H, m), 8.96 (2H, s).

実施例A-264

2,シス-6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (372 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) および メタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウム (310 mg)/ 水 (1.6 ml) 液を滴下し、室温で23.5時間攪拌した。反応

液に濃塩酸を加え酸性にした後、溶媒を減圧下留去した。残さをN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に懸濁し、この懸濁液に氷冷下、ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (665 mg)、ピリジン (290 μ l) および 炭酸水素アンモニウム (304 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。攪拌終了後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~20%メタノール-塩化メチレン) に付し、粗精製物 (182 mg) を得た。この粗精製物のうち62.3 mgを更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~15%メタノール-塩化メチレン) に付し、溶媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルを加えて固化し、標題化合物 (23 mg) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.90 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 7.53 (1H, br s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.70-8.75 (1H, m), 9.31 (2H, s).

MS (FAB) m/z 608 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 610 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-265

4-[2-[[2,シス-6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンイル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.43 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.97 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 9.29 (2H, s).

MS (FAB) m/z 624 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 626 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-266

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-105と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45-3.30 (6H, m), 3.50-5.40 (6H, m), 3.67, 3.74 (3H, each s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, br s), 8.78 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.99, 9.00 (2H, each s).

実施例A-267

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (583 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (5.0 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (200 mg) / 水 (1.0 ml) 液を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下、濃塩酸 (420 μl) を加え弱酸性とした。次いで、反応液を減圧下留去した。残さに、モルホリン (102 μl)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (239 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (159 mg) を加え、 N,N -ジメチルホルムアミド (60 ml)、塩化メチレン (30 ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (760 μl) を滴下し、室温で12.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび10%クエン酸水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (10%メタノール-塩化メチレン) に付し、塩化メチレン-テトラヒドロフランより結晶化し、粗精製物 (349 mg) を得た。この粗精製物の一部 (161 mg) を塩化メチレン-メタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール (260 μl) を加え一度乾固し、酢酸エチルを加えて固化し、ろ

取し、酢酸エチル洗浄後乾燥し、標題化合物 (117 mg) を無色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25-5.15 (17H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15-8.30 (5H, m), 8.51 (1H, br s), 8.90-9.00 (2H, m), 9.35-9.45 (2H, m).

MS (FAB) m/z 621 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 623 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-268

2,シス-6-ビス[(N-メチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20-2.70 (10H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.40-4.10 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s), 8.98 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.43 (2H, s).

MS (FAB) m/z 636 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 638 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-269

2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.50-3.10 (6H, m), 2.73 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.35 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.90-8.95 (2H, m), 9.35-9.45 (2H, m).

MS (FAB) m/z 664 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 666 $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-270

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25-5.15 (17H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.30-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, br s), 9.26 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 637 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 639 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-271

4-[2-[[2,シス-6-ビス(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50-3.30 (6H, m), 2.91 (3H, m), 3.00 (3H, m), 3.08 (3H, m), 3.12 (3H, m), 3.70 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.25-8.35 (3H, m), 8.91 (2H, s).

MS (FAB) m/z 680 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 682 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-272

4-[2-[[2,シス-6-ビス(N-メチルカルバモイルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CD_3OD) δ 2.50-2.80 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.10-5.15 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.00-8.10 (3H, m), 8.35-8.45 (3H, m), 9.20 (2H, s).

MS (FAB) m/z 652 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 654 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-273

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84, 1.09 (9H, each s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.35-2.65 (2H, m), 3.15-5.25 (7H, m), 7.10-7.80 (14H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.65-9.00 (4H, m).

MS (FAB) m/z 776 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 778 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-274

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (150 mg) をピリジン (6.0 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、フッ化水素-ピリジン 錯体 (2.0 ml) を滴下し、0°Cで1.5時間攪拌した。酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈し、次いで希釈した反応液を氷に注いだ。この混合液を抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン~10%メタノール-塩化メチレン) に付し、の粗精製物 (97.9 mg) を得た。得ら

れた粗精製物を塩化メチレンに溶解し、1規定 塩酸-エタノール (182 μ l) を加えて一度乾固した。残さにテトラヒドロフランを加えて固化し、標題化合物 (62.7 mg) を無色結晶性粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20-5.20 (9H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (3H, m), 9.00 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 538 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 540 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-275

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-105と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.70-2.85 (3H, m), 2.95-3.15 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.67 3H, s), 3.75 (3H, s), 4.02 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 8.75-8.85 (2H, m), 8.98 (2H, s).

MS (FAB) m/z 644 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 646 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-276

2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-105と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95 (9H \times 0.5, s), 1.04 (9H \times 0.5, s), 2.50-3.60 (4H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.30-7.55 (7H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.25-8.40 (3H, m), 8.95-9.05 (2H, m), 9.25-9.35 (1H, m), 9.40-9.45 (1H, m).

MS (FAB) m/z 768 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 770 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-277

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-274 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40-2.70 (2H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 4.45-4.75 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.03 (2H, d, J = 4.4 Hz), 9.46 (2H, s).

MS (FAB) m/z 530 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 532 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-278

2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40-3.80 (7H, m), 2.74 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 12 Hz), 4.00-4.05 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10-8.20 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.87 (2H, d, J = 5.4 Hz), 9.39 (2H, s).

MS (FAB) m/z 670 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 672 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-279

4-[2-[2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40-3.10 (4H, m), 2.74 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.30-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB) m/z 686 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 688 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-280

4-[2-[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40-2.70 (2H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 4.47 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.67 (1H, br s), 4.89 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 5.16 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.30-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB) m/z 546 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 548 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-281

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.79, 1.02 (9H, each s), 1.70-5.10 (11H, m), 7.35-7.70 (12H, m), 8.05-8.40 (4H, m), 8.90-9.05 (2H, m), 9.35, 9.45 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 782 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 784 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-282

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-274と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.40-3.90 (9H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.35-8.45 (3H, m), 9.01 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.45 (2H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 544 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 546 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-283

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.82, 1.09 (9H, each s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 3.15-4.25 (6H, m), 4.70-5.30 (1H, m), 7.10-7.55 (11H, m), 7.70-7.90 (6H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 9.22, 9.34 (2H, each s).

MS (FAB) m/z 782 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 784 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-284

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-274と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.40-3.90 (9H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.00-8.15 (3H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.48 (2H, s).

MS (FAB) m/z 544 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 546 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-285

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチ

ル]-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.60-3.30 (5H, m), 3.50-5.45 (7H, m), 7.20-7.55 (2H, m), 7.70-7.90 (5H, m), 8.76 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.76 (2H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 572 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 574 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-286

2-[2-[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.60-3.30 (4H, m), 3.50-5.40 (5H, m), 3.67, 3.74 (3H, each s), 7.30-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.29 (2H, d, $J = 12.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 572 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 574 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-287

2-[2-[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-2.80 (3H, m), 2.74 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10-4.15 (5H, m), 4.50-5.15 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.40-8.45 (1H, m), 9.35 (2H, s).

MS (FAB) m/z 601 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 603 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-288

2-[2-[2-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエ

ン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80-1.10 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 3.10-4.30 (6H, m), 4.65-5.30 (1H, m), 7.05-7.90 (17H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.10-9.30 (2H, m).

MS (FAB) m/z 798 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 800 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-289

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-274と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-2.05 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.60-2.95 (2H, m), 3.00-4.20 (7H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB) m/z 560 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 562 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-290

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.70-1.90 (4H, m), 2.30-4.20 (12H, m), 4.50-5.20 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 9.35 (2H, s).

MS (FAB) m/z 627 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 629 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-291

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.90 (5H, m), 3.15-4.25 (6H, m), 4.50-5.20 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 9.35 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 587 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 589 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-292

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(チオモルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50-2.90 (7H, m), 3.10-4.85 (9H, m), 4.45-5.45 (1H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.30 (2H, d, $J = 10.5$ Hz).

MS (FAB) m/z 659 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 661 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 A-293

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-シクロプロピルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.50-0.90 (4H, m), 2.60-6.20 (11H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m).

MS (FAB) m/z 613 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 615 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-294

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.55-2.85 (4H, m), 3.10-5.45 (13H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m).

MS (FAB) m/z 643 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 645 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-295

2-[2-[[2-[(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.65-2.85 (3H, m), 2.95-5.45 (8H, m), 6.10-6.30 (1H, m), 7.25-7.55 (9H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.30 (2H, m).

MS (FAB) m/z 663 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 665 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-296

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.35 (3H, s), 3.00-3.15 (4H, br), 3.55-3.73 (4H, br), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.765 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.82 (2H,

d, $J = 6.2$ Hz), 8.69 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 502 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 504 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-297

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン

実施例 A-66 と同様の方法により合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.85-2.05 (4H, m), 2.50-3.30 (5H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.81, 3.90, 4.03, 4.23, 4.64, 5.62 (3H, each br d, $J = 12.5$ Hz), 5.15-6.21 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.25-7.50 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.60-8.70 (3H, m), 10.38, 10.95 (1H, each s).

FAB-MS m/z 599 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 601 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-298

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.65-1.90 (4H, m), 2.30-3.50 (9H, m), 3.50-3.88 (2H, m), 4.41, 5.40 (1H, each br d, $J = 12.5$ Hz), 5.02-5.95 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75-7.83 (3H, m), 8.26 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.45, 8.49 (1H, each s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 615 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 617 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 A-299

2-[(*N*-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-66と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.60-3.06 (4H, m), 3.12-3.57 (1H, m), 3.78-3.95 (1H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 4.38-4.56 (2H, m), 4.57-6.01 (2H, m), 6.47, 6.58 (1H, each br s), 6.97 (1H, s), 7.25-7.52 (8H, m), 7.65 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.64-8.71 (3H, m), 10.24 (1H, s).

FAB-MS m/z 635 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 637 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-300

4-[2-[[2-(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-2.92 (3H, m), 3.20-3.63 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.41, 5.41 (1H, each br d, $J = 13.5$ Hz), 5.15, 5.98 (1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.15-7.33 (6H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73-7.81 (3H, m), 8.26 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.38-8.60 (2H, m), 12.41 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 651 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 653 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例A-301

1-[4-[2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-7と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.08 (4H, s), 3.23 (2H, br), 3.30 (2H, br), 3.45 (2H, br), 3.73 (2H, br), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz), 7.80-7.87 (5H, m), 8.06 (2H, br), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.51 (1H, br s), 8.69 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 535 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 537 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.85\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 53.57; H, 5.08; Cl, 16.10; N, 8.93; S, 5.11.

分析値：C, 53.39; H, 5.06; Cl, 15.99; N, 8.81; S, 5.08.

実施例A-302

1-[[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(ピリジン-4-イル)ベンゾイックアシッド (314 mg) のジクロロメタン (5.0ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (507 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (220 mg)、N-メチルモルホリン (480 μ l)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (309 mg) を順次加え、室温で5時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて二層にした後、有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=15:1) で精製し、ジクロロメタン-エタノールの混合溶液からジクロロメタンを減圧下減少させ析出した粉末をろ取し、1-[[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (396 mg) を得た。この内の 140mg を 1 規定塩酸エタノール溶液 (3 ml)、エタノール (3 ml) を加えて濃縮し乾燥させ標題化合物 (152 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1631, 1431, 1365, 1282, 1155.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ , 3.30-4.00 (8H, br), 7.43 (1H, d, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, s), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.97 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 484 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例 A-303

4-[4-[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルフォニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルフェニル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-302 で得た 1-[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (191 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、クロロホルム (15 ml) 混合溶液に 0℃ でメタクロロ過安息香酸 (121 mg) を加え、0℃ で 3 時間攪拌し、ジクロロメタン (50 ml) を加え室温で 64 時間攪拌した。少量のチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) で精製し、ジクロロメタン-メタノール混合溶液を減圧濃縮する際に得られる固体をろ取、乾燥させ、標題化合物 (141 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1645, 1433, 1371, 1248, 1180, 966, 933.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ , 3.30-3.85 (8H, br), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.68-7.83 (2H, br), 7.80 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 500 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

実施例 B - 1

1-[[[(6*RS*)-6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[[[(6*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (0.22 g) を飽和塩酸エタノール (5 ml) に溶解し、室温にて 90 分間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残さをメタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶して、標題化合物 (0.14 g, 68%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.03 (4H, m), 3.40-3.80 (4H, br), 7.00-7.10 (3H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.05 (3H, br), 8.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 500 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.61; H, 5.74; N, 7.48; Cl, 12.63; S, 5.71.

分析値: C, 55.64; H, 5.53; N, 7.77; Cl, 12.79; S, 5.76.

実施例 B - 2

1-[[[(6*RS*)-6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B - 1 と同様に、1-[[[(6*RS*)-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30-1.50 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (7H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.22 (2H, br), 7.00-7.10 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz),

7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.00–8.40 (6H, m), 8.52 (1H, s), 11.08 (1H, br).

MS (FAB) m/z 484 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 486 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{30}ClN_3O_2S \cdot 2HCl$ として

計算値: C, 56.07; H, 5.79; N, 7.54; Cl, 19.10; S, 5.76.

分析値: C, 56.04; H, 5.79; N, 7.52; Cl, 18.95; S, 5.80.

実施例 B-3

1-[[*(2R)*-6-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[*(2R)*-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30–1.50 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.90–3.30 (7H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 3.70–4.00 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10–7.30 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20–8.50 (6H, m), 8.56 (1H, s), 10.69 (1H, br).

MS (FAB) m/z 484 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 486 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{26}H_{30}ClN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ として

計算値: C, 55.18; H, 5.88; N, 7.42; Cl, 18.79; S, 5.66.

分析値: C, 55.34; H, 5.70; N, 7.31; Cl, 18.76; S, 5.85.

実施例 B-4

1-[[*(2R)*-6-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[*(2RS)*-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.55 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.90-3.10 (5H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 3.90 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10-8.40 (6H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 498 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 500 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.15; H, 5.58; N, 7.55; Cl, 14.02; S, 5.76.

分析値: C, 55.93; H, 5.22; N, 7.37; Cl, 14.26; S, 5.70.

実施例 B-5

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, br), 4.18 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.90-8.00 (3H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50 (4H, br s).

MS (FAB) m/z 494 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 496 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.41; H, 4.91; N, 7.72; Cl, 13.03; S, 5.89.

分析値: C, 57.40; H, 4.87; N, 7.71; Cl, 13.09; S, 5.89.

実施例 B-6

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.92 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.20 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.51 (2H, br), 7.60-7.90 (4H, m), 7.90-8.40 (7H, m), 8.52 (1H, s), 8.57 (3H, br), 11.52 (1H, br).

MS (FAB) m/z 480 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 482 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.02; H, 5.15; N, 7.54; Cl, 19.08; S, 5.75.

分析値: C, 55.88; H, 5.45; N, 7.34; Cl, 18.90; S, 5.69.

実施例 B-7

1-[(6-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン (0.15g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (0.70 ml) を加えて、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.21 g)、*N*-メチルモルホリン (54.0 μl)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (94.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77.0 mg)

を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン ～ ジクロロメタン：メタノール = 100 : 1）で精製後、実施例 B-1 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物（77.0 g, 29%）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.09 (4H, br), 3.40-3.90 (4H, br), 4.19 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90-8.10 (4H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.40-8.60 (4H, m).

MS (FAB) m/z 494 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 496 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O} \cdot 1/5\text{Et}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.60; H, 5.14; N, 7.52; Cl, 12.69; S, 5.74.

分析値: C, 57.64; H, 5.10; N, 7.12; Cl, 12.69; S, 5.82.

実施例 B-8

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(イソキノリン-7-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

7-イソキノリンカルボン酸メチル (J. Org. Chem., 38 (21), 3701, 1973) (206 mg) を 4 規定塩酸に溶解し、4 時間加熱還流したのち、溶媒を減圧下留去して得られた残さと、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-7 と同様の反応により標題化合物 (298 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.95-3.25 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.35 (3H, m), 8.41 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 9.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z 465 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 467 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 2 \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 53.18; H, 4.72; N, 7.75; Cl, 13.08; S, 5.92.

分析値: C, 53.11; H, 4.70; N, 7.60; Cl, 13.01; S, 6.16.

実施例B-9

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(キノリル-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、キノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.83 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.40 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.51 (1H, s).

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_3S$ として

計算値: C, 61.87; H, 4.33; N, 9.02; Cl, 7.61; S, 6.88.

分析値: C, 61.76; H, 4.20; N, 8.73; Cl, 7.65; S, 6.99.

実施例B-10

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4-ヒドロキシキノリン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、4-ヒドロキシキノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00-3.30 (4H, br), 3.53 (2H, br), 3.77 (2H, br), 6.45

(1H, s), 7.48 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.70–7.90 (4H, m), 8.10–8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 484 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S \cdot 9/10HCl \cdot 1/3CH_3OH, 3/2H_2O$ として

計算値: C, 52.90; H, 4.60; N, 7.61; Cl, 12.19; S, 5.80.

分析値: C, 53.17; H, 4.59; N, 7.39; Cl, 12.31; S, 6.07.

実施例 B-11

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(8-ヒドロキシキノリン-7-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7 と同様の反応により、8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90–3.30 (4H, br), 3.35 (2H, br), 3.79 (2H, br), 7.39 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60–7.90 (3H, m), 8.10–8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 482 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 484 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S \cdot HCl \cdot CH_3OH \cdot 1/4H_2O$ として

計算値: C, 54.11; H, 4.63; N, 7.57; Cl, 12.78; S, 5.78.

分析値: C, 54.40; H, 4.84; N, 7.66; Cl, 13.04; S, 5.99.

実施例 B-12

1-[(ベンツイミダゾール-5-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-

7と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.08 (4H, br), 3.30-4.00 (4H, br), 7.48 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60-7.90 (4H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB) m/z 455 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 457 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.42; H, 4.41; N, 10.90; Cl, 13.80; S, 6.24.

分析値: C, 51.53; H, 4.40; N, 10.71; Cl, 13.61; S, 6.40.

実施例 B-13

1-[(ベンツイミダゾール-5-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-12と同様の反応により、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.20-3.90 (8H, m), 7.44 (1/2H, m), 7.54 (1/2H, m), 7.68 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.49 (1/2H, s), 8.55 (1/2H, s), 9.56 and 9.57 (1H, each s).

MS (FAB) m/z 469 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 471 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.50; H, 4.76; N, 10.51; Cl, 13.30; S, 6.01.

分析値: C, 52.31; H, 4.66; N, 10.50; Cl, 13.34; S, 6.01.

実施例 B-14

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7と同様の反応により、チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 ナ

トリウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10-3.30 (4H, m), 3.84 (2H, m), 4.32 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.10-8.30 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z 473 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 475 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 49.51; H, 3.56; N, 11.00; Cl, 13.92; S, 12.59.

分析値: C, 49.45; H, 3.71; N, 11.20; Cl, 13.67; S, 12.55.

実施例 B-15

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7 と同様の反応により、チアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.30 (4H, m), 3.87 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 9.59 (1H, s).

MS (FAB) m/z 449 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 451 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{HCl}$ として

計算値: C, 48.85; H, 3.78; N, 11.99; Cl, 11.38; S, 13.73.

分析値: C, 49.18; H, 3.80; N, 12.20; Cl, 11.05; S, 13.84.

実施例 B-16

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ

[3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.82-2.88 (4H, m), 2.91-2.99 (4H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 4.02 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.42 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 462 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 464 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-17

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*trans*-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*trans*-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.95-3.10 (6H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.53 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 502 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 504 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{24}H_{24}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 52.65; H, 4.79; Cl, 12.95; N, 7.67; S, 11.71.

分析値: C, 52.36; H, 4.88; Cl, 12.63; N, 8.01; S, 11.39.

実施例 B-18

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピオニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.80-3.60 (16H, m), 4.12 (2H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.25-8.30 (2H, m), 8.53 (1H, s), 9.67 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 504 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 506 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.46; H, 5.26; Cl, 13.65; N, 7.36.

分析値: C, 50.83; H, 5.26; Cl, 13.43; N, 6.97.

実施例 B-19

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.90-2.07 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.82-3.21 (8H, m), 3.35 (2H, br s), 3.51 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.06 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25-8.39 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.50 (2H,

br s), 11.26 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 490 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 492 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

元素分析: C₂₄H₂₈ClN₃O₂S₂ · 2HCl · 1.6H₂O として

計算値: C, 48.71; H, 5.65; Cl, 17.97; N, 7.10; S, 10.84.

分析値: C, 49.01; H, 5.77; Cl, 17.62; N, 6.96; S, 10.82.

実施例 B-20

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*N*-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.78-2.86 (2H, br s), 2.88-2.94 (4H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.37-3.42 (4H, m), 4.03 (2H, br s), 4.19 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.62 (1H, s), 7.25 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22-8.26 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.27 (2H, br s).

元素分析: C₂₃H₂₅ClN₄O₃S₂ · HCl · 1.3H₂O として

計算値: C, 48.90; H, 5.10; Cl, 12.55; N, 9.92.

分析値: C, 49.02; H, 5.20; Cl, 12.50; N, 9.76.

実施例 B-21

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-

イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.99-3.05 (2H, m), 3.08 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.71 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.22-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.38 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 476 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 478 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.98; H, 4.86; Cl, 13.14; N, 7.79; S, 11.89.

分析値: C, 48.96; H, 4.67; Cl, 13.21; N, 7.74; S, 11.93.

実施例 B-22

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.38-2.58 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.43 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.01-4.30 (6H, m), 5.18 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.59 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 548 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 550 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}_2 \cdot 1.2 \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.83; H, 4.75; Cl, 12.94; N, 6.97; S, 10.64.

分析値: C, 49.62; H, 4.71; Cl, 13.30; N, 7.19; S, 10.56.

実施例 B-23

2-カルボキシ-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (95 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解させ、エタノール (2 ml)、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて30分間加熱還流した。反応液に4 規定塩酸 (2 ml) を加えて析出した沈殿物をろ取して標題化合物 (83 mg, 90%) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.53 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.83 (4H, m), 4.07-4.32 (4H, m), 4.90-5.20 (1H, m), 7.03-7.30 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.58 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 522 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 47.78; H, 4.32; Cl, 13.49; N, 7.27; S, 11.09.

分析値: C, 47.41; H, 4.36; Cl, 13.81; N, 7.14; S, 11.01.

実施例 B-24

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

メタノール (4 ml) に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (41 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、塩酸ヒ

ドロキシルアミン (28 mg)、トリエチルアミン (0.55 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (14 mg, 32%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.74-2.79 (2H, m), 3.06 (4H, s), 3.35-3.38 (2H, m), 3.71 (4H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.23-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 534 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 536 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例 B-25

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*N*-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.83 (2H, br s), 2.99 (4H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.54 (4H, br s), 4.00 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.18 (2H, br s), 9.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z 491 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 493 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{ClO}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 49.59; H, 4.65; Cl, 13.31; N, 10.51; S, 12.03.

分析値 : C, 49.32; H, 4.63; Cl, 13.34; N, 10.81; S, 12.03.

実施例 B-26

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*N*-メチル-*N*-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル)-*N*-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.83 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.97 (4H, br s), 3.10 (3H, s), 3.28-3.41 (6H, m), 4.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.23-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.28 (2H, br s).

MS (FAB) *m/z* 505 [(*M* + *H*)⁺, C1³⁵], 507 [(*M* + *H*)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₃H₂₅N₄ClO₃S₂ · 1.1HCl · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 49.85; H, 4.93; Cl, 13.43; N, 10.11; S, 11.57.

分析値: C, 49.55; H, 4.92; Cl, 13.23; N, 10.13; S, 11.83.

実施例 B-27

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(1-ピロリン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.16 ml)、2-メトキシピロリン (464 mg) を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに1規定塩酸を加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (411 mg, 88%) を淡黄色泡状固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.07-2.18 (2H, m), 2.90-3.11 (8H, m), 3.62 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.72 (4H, br), 3.80 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.62 (1H, br s), 4.73 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.37 (1H, br s), 10.53 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 542 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 544 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.25; H, 4.91; Cl, 13.64; N, 9.37; S, 10.73.

分析値: C, 52.34; H, 5.03; Cl, 13.56; N, 9.36; S, 10.74.

実施例 B-28

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.11 (4H, br), 3.44 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.32-4.46 (4H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 477 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 479 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.78; H, 4.37; Cl, 13.71; N, 10.84; S, 12.40.

分析値: C, 48.60; H, 4.50; Cl, 13.58; N, 10.62; S, 12.29.

実施例 B-29

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

と

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 3、実施例 B-2 4 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を得たほか、1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを得た。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.77 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.48 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.73 (2H, br s), 4.30-4.50 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 535 $[(M + H)^+]$, 537 $[(M + H)^+]$, 539 $[(M + H)^+]$.

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.75 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.63 (2H, t, $J = 5.9$ Hz),

3.73 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.59 (2H, s), 6.17 (2H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 522 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{22}H_{22}ClN_5O_4S_2 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 49.11; H, 4.50; N, 13.02.

分析値: C, 48.98; H, 4.12; N, 12.83.

実施例 B-30

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(1-ピロリン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン塩酸塩

実施例 B-27 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.07-2.15 (2H, m), 2.94-3.16 (8H, m), 3.63 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.93 (2H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 544 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 546 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

元素分析: $C_{25}H_{26}ClN_5O_3S_2 \cdot 1.4HCl \cdot CH_3OH$ として

計算値: C, 49.79; H, 5.05; Cl, 13.57; N, 11.17; S, 10.23.

分析値: C, 49.44; H, 4.78; Cl, 13.63; N, 10.83; S, 10.15.

実施例 B-31

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-7 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩、ギ酸を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.74-2.88 (2H, m), 3.10 (4H, br), 3.31 (2H, s), 3.66-3.86 (4H, m), 4.64-4.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15-8.22 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 505 $[(M+H)^+, \text{C}^{135}]$, 507 $[(M+H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.95; H, 4.24; Cl, 6.97; N, 11.02; S, 12.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.30; Cl, 6.69; N, 10.71; S, 12.21.

実施例 B-32

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22 ml)、酢酸 (0.05 ml) を加え室温で 5 分間攪拌後、30% ホルムアルデヒド水溶液 (0.08 ml) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (264 mg) を加えて室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さを飽和塩酸エタノール溶液 (1 ml) に溶解したのち反応液を減圧下濃縮し、得られた残さをヘキサンと酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (298 mg, 71%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.89 (3H, s), 3.10 (6H, br), 3.32-3.81 (4H, m), 4.30-4.81 (4H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 11.28 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 491 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 493 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.09; H, 4.72; Cl, 13.17; N, 10.41; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.78; Cl, 13.26; N, 10.42; S, 12.03.

実施例 B-33

2-[4-[6-(クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4- c] ピリジニウム ヨウ化物

1-[6-(クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4- c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (200 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (0.05 ml)、炭酸カリウム (79.0 mg) を加えて 80 °C で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮したのち、残さに水を加えて析出した沈殿物をろ取した。これをジクロロメタンとメタノール 混合溶液 (1:1) に溶解させ、酢酸エチルを加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (144 mg, 56%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.05-3.23 (12H, m), 3.77 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.40 (2H, br s), 4.79 (2H, br s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.27 (2H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FD) m/z 505 (M^+ , C^{135}), 507 (M^+ , C^{137}).

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClIN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ として

計算値: C, 44.35; H, 4.47; N, 8.28.

分析値: C, 44.52; H, 4.23; N, 8.01.

実施例 B-34

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン *N*-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) をアセトン (10 ml) に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml)、30 % 過酸化水素水 (3.50 ml) を加えたのち室温で 8 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さを合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 水 : アセトニトリル = 2 : 5) により精製して標題化合物 (84 mg, 39%) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.83-2.90 (1H, m), 3.10 (5H, br), 3.20-3.47 (4H, m), 3.61-3.83 (3H, m), 4.28-4.50 (3H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.19-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 506 (M⁺, C1³⁵), 508 (M⁺, C1³⁷).

実施例 B-35

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン (1 ml) に溶解させた 1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (303 mg) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えたのちに減圧濃縮し、析出した沈殿物をろ取してジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (263 mg, 83%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.39-2.70 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.42-3.77 (4H, m), 4.25-4.50 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.44 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.26 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 520 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 522 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 44.29; H, 3.73; Cl, 5.40; F, 9.55; N, 10.67; S, 9.77.

分析値: C, 44.59; H, 3.79; Cl, 5.26; F, 9.54; N, 10.28; S, 9.72.

実施例 B-36

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例 B-32 と同様に、2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.37-2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.78 (6H, m), 4.28-4.77 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 534 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 536 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 44.88; H, 4.91; Cl, 11.52; N, 11.38; S, 10.42.

分析値: C, 44.83; H, 4.89; Cl, 11.65; N, 11.31; S, 10.46.

実施例 B-37

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (132 mg)、グリオキシル酸 水和物 (82 mg) を原料として、実施例B-32と同様の反応により得られた粗生成物をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22 ml)、クロロギ酸エチル (0.03 ml) を氷冷下で加えて室温で 15 分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) と水 (10 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンで希釈して飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 3) により精製し、飽和塩酸エタノール (1 ml) に溶解させたのちに減圧濃縮して酢酸エチル中粉碎洗浄し、標題化合物 (52 mg, 33%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (4H, br s), 3.20-3.57 (6H, m), 3.69-3.87 (4H, m), 4.34-4.82 (4H, m), 5.38 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 521 [(M + H) $^+$, C1 35], 523 [(M + H) $^+$, C1 37].

実施例B-32と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例B-38、実施例B-39、実施例B-40の化合物を得た。

実施例B-38

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-2-イル) メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン
塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.07-3.17 (6H, m), 3.63 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.74 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.50-7.64 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.97 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z 568 [$(M + H)^+$, C^{135}], 570 [$(M + H)^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 49.48; H, 4.55; Cl, 16.23; N, 10.68; S, 9.78.

分析値: C, 49.72; H, 4.48; Cl, 16.31; N, 10.86; S, 9.53.

実施例 B-39

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-3-イル) メチル-
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン
塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.03-3.27 (6H, m), 3.40-3.81 (4H, m), 3.74 (2H, br s), 4.40 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 568 [$(M + H)^+$, C^{135}], 570 [$(M + H)^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2.9\text{HCl} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 42.96; H, 5.06; Cl, 18.32; N, 9.28.

分析値: C, 42.97; H, 4.84; Cl, 18.19; N, 9.23.

実施例B-40

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン
塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (4H, br s), 3.19 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 4.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.41 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.04 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z 568 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 570 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2.7 \text{HCl} \cdot 6.0 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 41.86; H, 5.30; Cl, 16.93; N, 9.04; S, 8.28.

分析値: C, 42.05; H, 4.98; Cl, 16.92; N, 9.37; S, 8.61.

実施例B-41

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-1と同様に、1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.04 (2H, br s), 3.23 (4H, br), 3.47 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.35-4.50 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 453 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 455 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 46.12; H, 4.60; Cl, 14.33; N, 11.32; S, 12.96.

分析値 : C, 46.42; H, 4.66; Cl, 14.38; N, 11.02; S, 13.02.

実施例 B-42

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様に、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.92 (3H, s), 3.01-3.32 (6H, br), 3.35-3.88 (4H, m), 4.29-4.84 (4H, m), 7.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 11.31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 467 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 469 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 47.37; H, 4.85; Cl, 13.98; N, 11.05; S, 12.65.

分析値 : C, 47.30; H, 4.92; Cl, 14.05; N, 11.03; S, 12.49.

実施例 B-43

(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = -69.72^\circ$ (25 $^\circ\text{C}$, $c = 1.00$, CH_3OH).

^1H NMR (DMSO- d_6 at 100 $^\circ\text{C}$) δ 1.88-1.89 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.02-3.07 (2H, m), 3.10-3.50 (6H, m), 4.02 (1H, s), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s),

7.12 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 9.65 (2H, br s).

MS (FD) m/z 461 (M^+ , $C1^{35}$), 463 (M^+ , $C1^{37}$).

元素分析: $C_{22}H_{24}ClN_3O_2S_2 \cdot 2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 47.47; H, 5.09; Cl, 19.74; N, 7.55; S, 11.52.

分析値: C, 47.55; H, 5.13; Cl, 19.85; N, 7.45; S, 11.48.

実施例 B-44

(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = -62.70^\circ$ (25 °C, $c = 1.00$, CH_3OH)

1H NMR ($DMSO-d_6$ at 100°C) δ 1.82-1.90 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.05 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.42-3.57 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.47 (1H, s), 9.55 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 476 [$(M + H)^+$, $C1^{35}$], 478 [$(M + H)^+$, $C1^{37}$].

元素分析: $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl$ として

計算値: C, 51.56; H, 4.52; Cl, 13.84; N, 8.20; S, 12.51.

分析値: C, 51.25; H, 4.61; Cl, 13.68; N, 7.98; S, 12.36.

実施例 B-45

(3*S*)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ] ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-3-[[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = +34.82^\circ$ (25 °C, $c = 1.00$, CH₃OH).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.98-2.20 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.55 (2H, br s), 9.7-10.0 (1H, m).

MS (FD) m/z 461 (M⁺, Cl³⁵), 463 (M⁺, Cl³⁷).

元素分析: C₂₂H₂₄ClN₃O₂S₂ · 2HCl · 0.2H₂O として

計算値: C, 49.06; H, 4.94; Cl, 19.75; N, 7.80; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.97; Cl, 19.65; N, 7.67; S, 11.84.

実施例 B-46

(3*S*)-3-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = +33.56^\circ$ (25 °C, $c = 1.00$, CH₃OH).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.85-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.41-3.53 (3H, m), 4.04-4.24 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H,

s), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 9.71 (1H, br s).

MS (FD) m/z 476 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 478 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-47

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ホモピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.83 (2H, br s), 3.04 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.30-3.59 (6H, m), 3.60-3.88 (4H, m), 4.14 (2H, s), 7.20 (1H, br s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17-8.21 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 490 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 492 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

元素分析: $C_{23}H_{25}ClN_3O_3S_2 \cdot 1.1HCl \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 51.66; H, 4.99; Cl, 13.92; N, 7.86.

分析値: C, 51.46; H, 4.61; Cl, 13.55; N, 8.05.

実施例 B-48

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペリジン 塩酸塩

実施例 B-7、実施例 B-1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.26-1.38 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.93-3.13 (4H, m), 3.29-3.40 (3H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.11 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.68 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.71 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 490 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 492 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2.4\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 43.67; H, 5.32; Cl, 19.05; N, 6.64.

分析値: C, 43.85; H, 5.10; Cl, 19.07; N, 6.63.

実施例 B-49

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-24 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (4H, s), 3.83 (4H, br), 5.90 (2H, br s), 7.34 (1H, s), 7.64-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 9.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z 513 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 515 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.80; H, 4.18; Cl, 6.86; N, 10.70; S, 6.21.

分析値: C, 55.65; H, 4.25; Cl, 6.81; N, 10.70; S, 6.37.

実施例 B-50

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-24と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (4H, s), 3.77 (4H, s), 5.87 (2H, br s), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.68 (1H, s).

MS (FAB) m/z 529 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 531 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{ClO}_4\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.94; H, 4.07; N, 10.48.

分析値: C, 54.22; H, 4.17; N, 10.23.

実施例B-51

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-1と同様に、1-[(2-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.89-3.29 (4H, m), 3.20-3.83 (8H, m), 4.25 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15-8.25 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 470 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 472 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 53.14; H, 5.39; Cl, 13.07; N, 7.75; S, 5.91.

分析値 : C, 53.43; H, 5.43; Cl, 13.15; N, 8.07; S, 5.55.

実施例 B-52

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.88 (3H, s), 2.90-3.80 (13H, m), 4.12-4.56 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.24-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.93 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 484 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 486 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 53.44; H, 5.67; Cl, 12.62; N, 7.48; S, 5.71.

分析値 : C, 53.71; H, 5.81; Cl, 12.37; N, 7.26; S, 5.62.

実施例 B-53

6-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウム ヨウ化物

実施例 B-33 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90-3.85 (18H, m), 4.61 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz),

7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析: $C_{26}H_{29}ClIN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値: C, 48.49; H, 4.85; N, 6.53.

分析値: C, 48.66; H, 4.96; N, 6.39.

実施例B-54

1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン、リチウム 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキシラートを原料として、標題化合物を褐色アモルファスとして得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 2.49 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.28 (4H, br), 3.67 (2H, s), 3.82-3.95 (2H, br), 4.50-4.65 (2H, br), 6.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br).

MS (FAB) m/z 480 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 482 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.5 H_2O$ として

計算値: C, 44.64; H, 4.76; Cl, 13.18; N, 13.02; S, 11.92.

分析値: C, 44.69; H, 4.72; Cl, 13.36; N, 12.76; S, 11.76.

実施例B-54と同様に実施例B-55～実施例B-60に示す化合物を合成した。

実施例B-55

4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-

[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.50-2.63 (3H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.14 (2H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.64-4.80 (1H, m), 4.97-5.02 (1/2H, m), 5.45-5.51 (1H, m), 6.13-6.17 (1/2H, m), 7.02 (1H, br), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, br), 8.07-8.16 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 537 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 539 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 43.74; H, 4.90; Cl, 11.74; N, 13.91; S, 10.62.

分析値: C, 44.02; H, 5.07; Cl, 11.83; N, 13.59; S, 10.52.

実施例 B-56

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.65 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.85-3.22 (7H, m), 3.22-3.38 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.55-3.68 (2H, m), 4.17-4.40 (3H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.09 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 536 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 538 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.3 \text{HCl} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.5 \text{EtOH}$ として

計算値: C, 47.07; H, 5.70; Cl, 12.29; N, 10.56; S, 9.67.

分析値: C, 46.68; H, 5.63; Cl, 12.16; N, 10.20; S, 10.06.

実施例 B-57

1-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, s), 3.11 (2H, br), 3.25-3.90 (4H, m), 3.76 (2H, br), 5.35-4.80 (2H, br), 4.41 (2H, br), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 483 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 45.63; H, 4.35; Cl, 14.14; N, 10.64; S, 12.18.

分析値: C, 45.81; H, 4.29; Cl, 13.93; N, 10.44; S, 12.26.

実施例 B-58

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, s), 3.00-3.55 (7H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.42 (3H, br), 4.67 (1H, br), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 483 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.17\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 46.15; H, 4.33; Cl, 13.62; N, 10.76; S, 12.32.

分析値: C, 46.45; H, 4.41; Cl, 13.61; N, 10.58; S, 12.02.

実施例 B-59

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, s), 2.98-3.90 (10H, m), 4.24-4.77 (4H, m), 7.60

(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.10-8.21 (2H, m), 11.72 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 497 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 499 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S_3 \cdot HCl \cdot 0.9 H_2O$ として

計算値: C, 43.70; H, 4.36; Cl, 12.90; N, 10.19; S, 17.50.

分析値: C, 43.82; H, 4.49; Cl, 13.27; N, 9.86; S, 17.32.

実施例 B-60

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, s), 3.02-3.25 (5H, m), 3.32-3.90 (6H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 4.64-4.75 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (1H, s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 497 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 499 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S_3 \cdot 1.1HCl \cdot 1.4 H_2O$ として

計算値: C, 42.71; H, 4.46; Cl, 13.24; N, 9.96; S, 17.11.

分析値: C, 42.49; H, 4.51; Cl, 13.01; N, 9.76; S, 16.95.

実施例 B-61

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5,4-c]ピリジニウム ヨウ化物

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン を実施例 B-33 と同様に処理精製し、標題化合物を得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3016, 1631, 1450, 1432, 1344, 1328, 1276, 1267, 1162, 1135, 998, 727, 578.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10-3.23 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.48

(3H, s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.98 (1H, d, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 9.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 487 (M^+ , $C1^{35}$), 489 (M^+ , $C1^{37}$).

実施例B-62

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチル)カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (616 mg)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (1.12 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (36 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (579 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Φ 3.0 \times (1.5+8) cm, 酢酸エチル:メタノール = 100 : 4] により精製し、無色泡状物質を得た。このものを 1N HCl (20 ml) に溶解させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (845 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3380, 1668, 1623, 1542, 1415, 1342, 1330, 1159, 1135, 1078, 952, 941, 723, 578.

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.42-2.80 (5H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.80 (6H, m), 4.23-4.50 (5/2H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.98 (1/2H, br s), 5.45-5.55 (1H, m), 6.15 (1/2H, br s), 7.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.07-8.13

(1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 11.70-12.00 (1H, m).

MS (FAB) m/z 548 [(M+H)⁺, C1³⁵], 550 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-62と同様の方法により実施例B-63～実施例B-76の化合物を得た。

実施例B-63

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.35-2.83 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95-3.88 (18H, m), 4.31-4.45 (3/2H, m), 4.67 (2H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.03 (0.5H, br s), 5.37 (0.5H, d, $J = 13.7$ Hz), 5.79 (1/2H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 11.50-11.75 (1H, m).

MS (FAB) m/z 618 [(M + H)⁺, C1³⁵], 620 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析：C₂₈H₃₂ClN₅O₅S₂ · 1.5HCl · 3H₂Oとして

計算値：C, 46.27; H, 5.48; Cl, 12.19; N, 9.63; S, 8.82.

分析値：C, 46.49; H, 5.20; Cl, 12.16; N, 9.67; S, 8.88.

実施例B-64

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル) カル

ボニル]グリシン エチル エステル

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸
リチウム塩、*N*-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]
カルボニル]グリシン エチル エステル トリフルオロ酢酸塩.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.17-1.24 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.39-2.53 (1H, m),
2.58-2.84 (5H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.54-3.81 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m),
4.06-4.17 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.47 (1/2H, d, $J = 13.7$ Hz),
5.14 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, d, $J = 13.7$ Hz), 6.42 (1H, br s), 7.68 (1H, d,
 $J = 8.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz), 8.19
(1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 8.52 (1/2H, t, $J = 5.4$ Hz),
8.61 (1/2H, t, $J = 5.4$ Hz).

MS (FD) m/z 619 (M^+ , Cl^{35}), 621 (M^+ , Cl^{37}).

元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0.2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 51.54; H, 4.87; Cl, 6.76; N, 11.13; S, 10.19.

分析値：C, 51.31; H, 4.92; Cl, 6.74; N, 10.92; S, 10.01.

なお、本反応において、下記のエステル結合が加水分解された化合物も得られた。

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]グリシン

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.37 (3H, s), 2.59-2.83 (6H, m), 3.20-3.32 (1H, m),
3.52-3.77 (4H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 4.45 (1/2H, d, $J = 13.7$ Hz),
5.13 (1/2H, br s), 5.63 (1/2H, d, $J = 13.7$ Hz), 6.36 (1H, br s),
7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz),
8.20 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.41 (1/2H, t, $J = 5.4$ Hz),

8.45-8.50 (3/2H, m).

MS (FD) m/z 592 [(M + H)⁺, C1³⁵], 594 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₇H₃₀ClN₅O₆S₂ · H₂Oとして

計算値: C, 49.22; H, 4.63; Cl, 5.81; N, 11.48; S, 10.51.

分析値: C, 49.11; H, 4.78; Cl, 6.02; N, 11.41; S, 10.25.

実施例B-65

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[N-(モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[N-(モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩.

¹H NMR (DMSO-*d*₆ at 100 °C) δ 2.58-2.84 (8H, m), 2.89 (3H, s), 2.98-3.58 (3H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 4.10-4.70 (4H, m), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.58 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 619 [(M + H)⁺, C1³⁵], 621 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: C₂₄H₂₆ClN₄O₅S₂ · 1.7 HCl · 1.7 H₂Oとして

計算値: C, 45.56; H, 5.11; Cl, 13.45; N, 10.57; S, 8.93.

分析値: C, 45.35; H, 5.34; Cl, 13.46; N, 12.01; S, 8.93.

実施例B-66

N'-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル) カルボニル] ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸
リチウム塩、*N*²-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-
イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.18-1.28 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m),
3.23-3.28 (1H, m), 3.31 (2H, s), 3.44-3.75 (4H, m), 4.08-4.24 (3H, m), 4.38
(1/2H, d, *J* = 13.7 Hz), 5.01 (1/2H, s), 5.22-5.31 (1H, m), 5.52 (1/2H, d,
J = 13.7 Hz), 6.10 (1/2H, br s), 7.69 (1H, d, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.72-7.80
(1H, m), 7.72-7.80 (3H, m), 8.47 (1H, s), 9.77-9.85 (1H, m).

MS (FAB) *m/z* 635 [(M + H)⁺, C1³⁵], 637 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析：C₂₇H₃₁ClN₆O₆S₂ · 1.6 HCl · H₂Oとして

計算値：C, 45.58; H, 4.90; Cl, 12.95; N, 11.81; S, 9.01.

分析値：C, 45.71; H, 5.09; Cl, 12.83; N, 11.46; S, 8.94.

実施例 B-67

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[*N*[[(モルホリン-4-イ
ル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸
リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[*N*[[(モルホリン
-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m),
3.32-3.86 (13H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.23-4.50 (2.5H, m), 4.59-4.70 (1H,
m), 5.15 (0.5H, s), 5.50 (0.5H, d, *J* = 12.2 Hz), 6.30 (0.5H, s), 7.70 (1H,
dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.12-8.38 (4H, m), 8.48 (1H,
s), 11.45-11.75 (1H, m).

MS (FAB) *m/z* 661 [(M + H)⁺, C1³⁵], 663 [(M + H)⁺, C1³⁷].

元素分析: $C_{29}H_{33}ClN_6O_6S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 48.67; H, 5.07; Cl, 9.91; N, 11.74; S, 8.96.

分析値: C, 48.70; H, 5.03; Cl, 10.23; N, 11.55; S, 9.32.

実施例B-68

4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル) カルボニル] モルホリン 塩酸塩

原料: 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、 4-[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル) カルボニル] モルホリン トリフルオロ酢酸塩.

IR (KBr) cm^{-1} 3396, 2919, 2854, 1652, 1623, 1457, 1112, 954, 723, 578.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.62-2.79 (1H, m), 2.85-3.92 (19H, m), 4.02-4.13 (1/2H, m), 4.30-4.49 (3/2H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 5.24-5.46 (1H, m), 6.28-6.45 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12-8.28 (3H, m), 8.53 (1H, s), 11.30-11.80 (1H, m).

MS (FAB) m/z 604 [(M+H) $^+$, $C1^{35}$], 606 [(M+H) $^+$, $C1^{37}$].

実施例B-69

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

原料: 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[エトキシカルボニル] ピペラジン.

1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.25-1.35 (3H, m), 2.43-2.94 (9H, m), 3.31 (1/2H, dt, $J =$

12.7, 3.4 Hz), 3.60-3.76 (2.5H, m), 3.83 (1/2H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.89 (1/2H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.19-4.30 (2H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 4.55 (1/2H, 14.2 Hz), 5.76 (1/2H, 14.2 Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.89-7.94 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 563 [(M+H)⁺, C1³⁵], 565 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例 B-70

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 メチルエステル

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[メトキシカルボニルメチル] ピペラジン.

IR (KBr) cm^{-1} 2944, 2846, 2788, 1735, 1619, 1455, 1164.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.40-2.92 (10H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 16.1, 8.8$ Hz), 3.16-3.27 (1/2H, m), 3.42-3.55 (1/2H, m), 3.60-3.72 (5H, m), 3.83-3.97 (2H, m), 4.60 (1/2H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.21 (1/2H, br s), 5.70 (1/2H, d, $J = 13.2$ Hz), 6.15 (1/2H, br s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z 563 [(M+H)⁺, C1³⁵], 565 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例 B-71

2-[[N-(*tert*-ブトキシ) アミノ] カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸

リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[(*N-tert*-ブトキシ)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩.

IR (KBr) cm^{-1} 2979, 1675, 1465, 1199, 1184, 1166, 1135, 721.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15-1.25 (9H, m), 2.36 (3H, s), 2.37-2.49 (1H, m), 2.67-2.84 (5H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.59-3.78 (3H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 4.38 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.01 (1/2H, br s), 5.52 (1/2H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.14 (1/2H, s), 6.21 (1/2H, br s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76-7.74 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47-8.53 (1H, m), 10.75-10.78 (1H, m).

MS (FAB) m/z 606 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$, 608 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$.

実施例B-72

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセトアミド 塩酸塩

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[カルバモイルメチル]ピペラジン 塩酸塩.

IR (KBr) cm^{-1} 1671, 1616, 1465, 1457, 1419, 1332, 1162, 1133, 1124, 1078, 956, 701, 578.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30-2.80 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.93-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (1H, m), 3.62-3.88 (3H, m), 4.05-4.43 (2.5H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 5.05 (0.5H, br s), 5.34 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.69-5.84 (0.5H, m), 6.82 (0.5H, br s), 6.93 (0.5H, br s), 7.37-7.50 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10-8.29 (3H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$, 578 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$.

実施例 B-73

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N*-イソプロピル) カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[(*N*-イソプロピル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} 2967, 2933, 1666, 1625, 1542, 1463, 1344, 1332, 1159, 1135, 954, 725, 578.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00-1.10 (6H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.93-3.50 (4H, m), 3.60-3.79 (2H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.32-4.50 (1.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.97 (0.5H, s), 5.03 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.90 (0.5H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92-8.00 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18-8.28 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 [(*M*+*H*)⁺, C1^{35}], 578 [(*M*+*H*)⁺, C1^{37}].

実施例 B-74

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[(ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[(ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} 2931, 2854, 1623, 1455, 1334, 1159, 1135, 1124, 1078, 954, 700,

578.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20-1.70 (8H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.88 (11H, m), 4.31-4.45 (1.5H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 5.03 (0.5H, br s), 5.34 (0.5H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.70 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 616 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$, 618 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$.

実施例B-75

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシベンジル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[*N*-(2-メトキシベンジル)]カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42-3.54 (9H, m), 3.62-3.85 (5H, m), 4.12-4.50 (3.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 5.09 (1/2H, br s), 5.43-5.52 (1/2H, m), 6.11-6.19 (1/2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65-8.72 (1H, m).

MS (FAB) m/z 654 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$, 656 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$.

実施例B-76

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシエチル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシイチル)] カルバモイル] ピペラジン。

IR (KBr) cm^{-1} 2931, 1544, 1463, 1423, 1344, 1332, 1157, 1133, 1078, 954, 943, 723, 578.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42-2.82 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.95-3.79 (13H, m), 4.21-4.80 (3.5H, m), 5.02 (1/2H, br s), 5.47 (1/2H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.07 (1/2H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17-8.32 (3H, m), 8.48 (1H, s), 11.09-11.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z 592 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, C^{135} , 594 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, C^{137} .

実施例B-77

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (2.08 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、エタノール (20 ml) と1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.70 ml) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さに水 (20 ml) を加え析出した沈殿物をろ取し標題化合物 (1.39 g) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1731, 1625, 1461, 1346, 1332, 1315, 1159, 1135, 1078, 954, 943, 723, 580.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.32-3.86 (11H, m), 4.27 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.35-4.48 (3/2H, m), 4.59-4.78 (1H, m), 5.21 (1/2H, m), 5.38-5.52 (1/2H, m), 6.34-6.47 (1/2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H,

s), 11.60-11.90 (1H, m).

元素分析: $C_{23}H_{23}ClN_4O_5S_2 \cdot 1.3 HCl \cdot 1.5 H_2O$ として

計算値: C, 45.33; H, 4.51; Cl, 13.38; N, 9.19; S, 10.52.

分析値: C, 45.69; H, 4.55; Cl, 13.29; N, 9.21; S, 10.21.

実施例B-78

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ酢酸

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩を原料として、実施例B-77と同様に、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z 607 [(M + H)⁺, C1³⁵], 609 [(M + H)⁺, C1³⁷].

¹H NMR (DMSO-*d*₆ at 100 °C) δ 2.41 (3H, s), 2.65-3.30 (6H, m), 3.37-3.77 (8H, m), 4.16 (1H, d, *J* = 12.7 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 7.78 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.42 (1H, s).

元素分析: $C_{25}H_{27}ClN_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 46.69; H, 4.86; N, 13.07; S, 9.97.

分析値: C, 46.87; H, 4.86; N, 12.82; S, 9.62.

実施例B-79

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[*N*-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)]カルバモイル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸 (141 mg)、2-テトラヒドロピラニルオキシアミン (180 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (11 mg)、塩酸 1- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (145 mg)、炭酸カリウム (129 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 0.7 × 25.0 cm、ジクロロメタン：メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (308 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50-1.89 (6H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 2.72-3.00 (6H, m), 3.57-3.97 (5H, m), 4.28 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.35 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.52-4.61 (0.5H, m), 4.92 (0.5H, s), 5.02 (0.5H, br s), 5.06-5.10 (0.5H, m), 5.55-5.65 (0.5H, m), 5.88 (0.5H, br s), 6.21 (0.5H, br s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77-7.93 (4H, m), 8.35 (1H, s), 9.61 (0.5H, br s), 10.10 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 634 [(M+H) $^+$, Cl^{35}], 636 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

実施例 B-80

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボヒドロキサム酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[[*N*-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)] カルバモイル] ピペラジン (297 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、1N 塩酸 (10 ml) をくわえ室温で1 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さを HP-20 (Φ 1.7 × 20.0 cm、アセトニトリル：水 = 1 : 5) に

より精製し、標題化合物 (65 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32-2.73 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.97-3.30 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.22-4.48 (2.5H, m), 4.61-4.75 (1H, m), 4.99 (0.5H, s), 5.47 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.24 (0.5H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 10.26 (1H, br s), 10.97 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 550 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}1^{35}$, 552 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}1^{37}$.

実施例B-81

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[*N*-(2-ヒドロキシベンジル)] カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (195 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ-78 °Cでトリブロモボラン-ジクロロメタン溶液 (1.0 M, 2.08 ml) を滴下した。反応液を室温に昇温させ一晩攪拌した。反応液にメタノール (2 ml)、炭酸ナトリウム (200 mg)、水 (3 ml) を加え有機層を抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、析出した固体を1N 塩酸 で洗浄しながらろ取し標題化合物 (50 mg, 24 %) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.36-2.87 (9H, m), 3.11-3.28 (1H, m), 3.59-3.80 (3H, m), 4.12-4.45 (3.5H, m), 4.48-4.57 (1/2H, m), 5.08 (1/2H, br s), 6.19 (1/2H, br s), 6.63-6.81 (2H, m), 6.98-7.15 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.78-7.84 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.50-8.62 (1H, m), 9.45 (1/2H, s), 9.50 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z 640 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}1^{35}$, 642 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, $\text{C}1^{37}$.

実施例 B-82

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン 塩酸塩

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン (58.1 mg)のテトラヒドロフラン(3.2 ml)溶液に、-78℃にて、n-ブチルリチウム(1.59N ヘキサン溶液, 320 μ l)を加え、1時間攪拌後、0℃にて30分攪拌した。再び反応液を-78℃に冷却し、二酸化炭素ガスを1時間導入した。30分かけて室温まで昇温後濃縮し残渣を得た。この残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 ml)溶液に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(177 mg, 510 μ mol)を溶解し、室温にて1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(98.0 mg, 511 μ mol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(69.0 mg, 511 μ mol)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(185 μ l, 1.06 mmol)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に塩化メチレン(20 ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール=10：5：1)を用いて精製を二度行い、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(74.7 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 2918, 2850, 2538, 1620, 1456, 1432, 1344, 1329, 1282, 1161, 955, 941, 729.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.68 (1H, br d, $J=15.1$ Hz), 2.78-2.92 (1H, br), 2.85 (3H, s), 3.04 (4H, br s), 3.26 (1H, br s), 3.52 (1H, br s), 3.72 (4H, br s), 4.20 (1H, br d, $J=15.1$ Hz), 4.43 (1H, br d, $J=15.1$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H,

d, J= 8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 474 [(M+H)⁺]

元素分析 : C₂₃H₂₄ClN₃O₄S · 1.1HCl · 1.7H₂Oとして

計算値 : C, 50.72; H, 5.27; N, 7.71; Cl, 13.67; S, 5.89.

分析値 : C, 50.58; H, 5.39; N, 7.69; Cl, 13.94; S, 5.85.

実施例 B - 8 3

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン 塩酸塩

6-(*ε*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.28 g, 2.24 mmol)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(50 ml)を加え、20分攪拌後、反応液を濃縮し、白色固体として標題化合物(1.26 g)を得た。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3396, 2924, 2615, 2544, 1957, 1655, 1610, 1473, 1454, 1425, 1448, 1336, 1286, 1157, 941, 731, 580.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.02 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 3.05 (2H, t, J= 6.4 Hz), 3.42-3.49 (2H, br m), 3.52 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 3.75 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 4.33 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 7.56 (1H, br d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 1.5, 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J= 2.0, 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.67 (1H, br s), 9.87 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 471 [(M+H)⁺, Cl³⁵].

元素分析 : C₂₃H₂₃ClN₄O₃S · 1.9HCl · 0.9H₂Oとして

計算値 : C, 49.64; H, 4.84; N, 10.07; Cl, 18.48; S, 5.76.

分析値 : C, 49.64; H, 4.96; N, 10.01; Cl, 18.73; S, 5.93.

実施例 B - 8 4

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン 塩酸塩

2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (174 mg)の塩化メチレン(3.5 ml)溶液に、トリエチルアミン(95.6 \square l)、酢酸(58.9 \square l)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 42.0 \square l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(110 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝15：1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、白色固体として表記化合物(170 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3359, 2918, 2544, 1655, 1641, 1475, 1431, 1342, 1331, 1284, 1155, 953, 941, 727, 579.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.04 (3H, d, J = 3.9 Hz), 3.17 (2H, br s), 3.26 (2H, br s), 3.38-3.65 (2H, m), 3.68 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 4.40-4.70 (2H, m), 4.57 (2H, br s), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.84-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.42 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.67 (1H, s), 11.86 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 485 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

実施例B-85

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

1,5-ビス(t-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジ

ン (300 mg)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮した。この残渣に室温にて、飽和塩酸メタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮し、白色固体として表記化合物(200 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2918, 2762, 2559, 1614, 1483, 1454, 1381, 1340, 1323, 1244, 1155, 1147, 1136, 978, 955, 727, 575.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.77 (2H, br t, $J=5.9$ Hz), 3.03 (4H, t, $J=5.3$ Hz), 3.30 (2H, br t, $J=5.9$ Hz), 3.73 (4H, br t, $J=5.3$ Hz), 3.99 (2H, br s), 6.32 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.50 (1H, br s), 9.07 (2H, br), 11.38 (1H, br).

MS (FAB) m/z 459 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.38; H, 4.94; N, 11.11; Cl, 14.76; S, 6.36.

分析値: C, 52.48; H, 4.92; N, 11.07; Cl, 14.48; S, 6.65.

実施例B-86

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩(200 mg)を塩化メチレン(4.5 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(125 μl)、酢酸(77.0 μl)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 56.1 μl)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(139 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得

た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g, 塩化メチレン：メタノール＝10：1 → 7：1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(133 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3213, 2918, 2650, 2530, 1604, 1585, 1508, 1491, 1456, 1342, 1331, 1157, 727, 579.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.72-2.86 (1H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 2.87-2.99 (1H, m), 3.03 (4H, br t, $J=4.4$ Hz), 3.19-3.31 (1H, m), 3.46-3.64 (1H, m), 3.74 (4H, br t, $J=4.4$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J=7.8, 14.2$ Hz), 4.20 (1H, br d, $J=14.2$ Hz), 6.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, br s), 10.84 (1H, br s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 473 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.83; H, 5.24; N, 10.51; Cl, 15.30; S, 6.02.

分析値: C, 51.83; H, 5.37; N, 10.30; Cl, 15.35; S, 6.09.

実施例B-87

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩 (149 mg)を塩化メチレン(3.0 ml)に懸濁させ、メタノール(0.60 ml)、トリエチルアミン(82.5 μl)、酢酸(51.0 μl , 891 μmol)、アセトアルデヒド(19.5 μl)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(74.0 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 ml)及び塩化メチレン(15 ml)を加え分液し、水層を塩化

メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, 塩化メチレン:メタノール=10:1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液(10 ml)に溶解後、濃縮し、さらに水(30 ml)を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(81.7 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3386, 3226, 2918, 2586, 1603, 1585, 1491, 1454, 1427, 1344, 1331, 1163, 1136, 1078, 933, 727, 579.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.02 (4H, br s), 3.12-3.64 (6H, m), 3.73 (4H, br s), 3.96 (1H, dd, $J=7.8, 14.1$ Hz), 4.22 (1H, br d, $J=14.1$ Hz), 6.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, br d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, br d, $J=8.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.23 (1H, br s), 8.26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.50 (1H, br s), 10.39 (1H, br s), 11.40 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 486 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.86; H, 5.73; N, 9.88; Cl, 13.76; S, 5.66.

分析値: C, 51.11; H, 5.71; N, 9.58; Cl, 13.60; S, 5.66.

実施例B-88

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン塩酸塩 (780 mg)を塩化メチレン(15 ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)及びジ-*t*-ブチルジカルボナート(506 ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水(30 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 20 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75 g, 塩化メチレン：アセトン＝8：1 → 2：1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(641 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.61 (2H, br s), 3.12 (4H, br t, $J=4.9$ Hz), 3.66 (2H, br s), 3.90 (4H, br t, $J=4.9$ Hz), 4.36 (2H, br s), 6.19 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=1.7, 9.0$ Hz), 7.76 (1H, br d, $J=8.8$ Hz), 7.86-7.97 (3H, m), 8.29 (1H, br s), 9.24 (1H, br s).

実施例B－89

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(33.0 mg)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、0℃にて水素化ナトリウム(60% in oil, 3.5 mg)を加え 10 分間攪拌後、ヨウ化メチル(4.5 ml)を加え、0℃のまま 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)、塩化メチレン(20 ml)、及び水(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン：アセトン＝9：

1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として表記化合物(32.3 mg)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.58 (2H, br s), 3.12 (4H, br t, $J=4.5$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, br t, $J=4.5$ Hz), 4.32 (2H, br s), 6.02 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=1.7, 8.5$ Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.32 (1H, br s).

実施例B-90

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(280 mg)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水(10 ml)を加え、減圧下濃縮し、白色固体として標題化合物(210 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3381, 2918, 2748, 1622, 1583, 1495, 1454, 1342, 1331, 1248, 1163, 1136, 953, 935, 879, 726, 579, 476.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.81 (2H, br t, $J=5.6$ Hz), 3.05 (4H, br s), 3.35 (2H, br t, $J=5.6$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.69 (4H, br s), 3.97 (2H, br s), 6.18 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.50 (1H, br s), 9.34 (1H, br d, $J=27.4$ Hz).

MS (FAB) m/z 473 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.63; H, 5.32; N, 10.27; Cl, 15.59; S, 5.88.

分析値: C, 50.71; H, 5.53; N, 10.14; Cl, 15.53; S, 5.90.

実施例B-91

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1,5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩 (170 mg)を塩化メチレン(10 ml)に懸濁させ、メタノール(10 ml)、トリエチルアミン(100 μl)、

酢酸(62.0 ml), ホルムアルデヒド(37%水溶液, 46.5 ml)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115 mg)を室温にて加え、30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, 塩化メチレン:メタノール=10:1 → 7:1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(162 mg)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 2924, 2663, 2586, 1622, 1581, 1456, 1342, 1329, 1248, 1163, 1136, 955, 937, 727, 579.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.77-3.00 (5H, m), 3.06 (4H, br s), 3.23-3.37 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.69 (4H, br s), 3.90-4.03 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, br d, $J=11.7$ Hz), 6.18 (1H, s), 7.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, br s), 11.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 487 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$.

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.18; H, 5.58; N, 9.95; Cl, 15.11; S, 5.69.

分析値: C, 51.09; H, 5.83; N, 9.78; Cl, 15.37; S, 5.79.

実施例B-92

2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

3-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (218 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (188 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (240 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68 mg)を加え、室温で30時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄 (2回) し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 97 → 5 : 95 → 7 : 93) で精製し、標題化合物 (90 mg) を得た。

MS (FAB) m/z 616 (M+H)⁺.

実施例B-93

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (90 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) の混合溶媒に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした。塩化メチレンで抽出 (4回)

し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用薄層クロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン = 1 : 9）で精製した。同様の反応、後処理を3回繰り返し、それらを合わせてSephadex LH-20（メタノールで溶出）で精製した。得られたアモルファスを塩化メチレンに溶かし、ヘキサンに滴下することで薄い灰色の固体として標題化合物（82 mg）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.49 (3H, s), 2.80-2.90 (10H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.22 (1H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.67 (1H, s), 4.49 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.65, 5.74 (total 1H, each d, $J = 13.7$ Hz), 5.26, 6.18 (total 1H, each s), 6.45, 6.49 (total 1H, each s), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, s).

MS (FAB) m/z 544 $(\text{M} + \text{H})^+$.

実施例 B - 9 4

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン (930 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml) に溶かし、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(695 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (506 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (119 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸

エチル = 1 : 1) で精製し、オレンジ色の泡状固体として標題化合物 (585 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.58-3.96 (19H, m), 4.60-6.02 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.64 (H, s), 10.39 (1H, s).

実施例 B - 9 5

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン (585 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレン (N,N-ジメチルホルムアミドを少量加えた) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。1 規定の塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加え、再び溶媒を減圧下留去し、塩酸塩 (585 mg, N,N-ジメチルホルムアミドを2分子含む) を得た。このうち100mgを塩化メチレン (3 ml) に加え、トリメチルアミン (0.5 ml)、メタンスルホニルクロリド (20 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) で精製し、得られた固体を塩化メチレンに溶かし、エーテルを加えて結晶化した。白色固体として標題化合物 (34.2 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.33-3.57 (20H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 4.38, 5.39 (total 1H, each d, $J = 12.2, 13.7$ Hz), 4.55 (2H, s), 5.06, 5.82 (total 1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 671 (M + H)⁺

実施例 B-96

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-
[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジ
ン トリフルオロ酢酸塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジ
ン-2-カルボン酸 (530 mg)、4-[(5-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-
[(*N*-メチル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩 (527 mg)、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール 1 水和物 (200 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エ
チルカルボジイミド (324 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解さ
せ、トリエチルアミン (0.18 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧
下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 100:1) により精
製し、淡黄色泡状物質 (577 mg) を得た。このものを塩化メチレン (3 ml) に溶
解させ、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物
をジエチルエーテルで洗浄しながらろ取して、標題化合物 (596 mg) 無色泡状固
体として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.53-2.62 (3H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m),
3.12-3.22 (0.5H, m), 3.39-3.59 (1.5H, s), 3.68-3.77 (1H, m), 4.28 (1H, d,
J = 11.7 Hz), 4.28-4.50 (1.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.44 (0.5H, d, *J* = 13.2
Hz), 6.13 (0.5H, br s), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.8
Hz), 8.07-8.18 (2H, m), 8.22-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.16-9.40 (1H, m).

MS (FAB) m/z 534 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 536 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

実施例 B-97

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61-2.87 (1H, m), 2.88 (6H, br s), 2.89-3.24 (3H, m), 3.45-3.90 (4H, m), 4.43-4.60 (3H, m), 4.74, 5.21 (total 1H, each br s), 5.60-6.09 (total 1H, m), 6.30, 6.42 (total 1H, br s), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.89-7.91 (3H, m), 8.35 (1H, s).

MS (FAB) m/z 612 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-98

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ジメチルアミノスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.60-3.79 (25H, m), 4.38, 5.37 (total 1H, each d, $J = 13.5$, 14.5 Hz), 4.53 (2H, s), 5.04, 5.75 (total 1H, each br), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 700 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-99

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-

2-[[(モルホリン-4-イル)]カルボニル]メチル]ピペラジン (710 mg) のエタノール溶液 (50 ml) に、室温で飽和塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加え、3時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、ジエチルエーテル、エタノールを加え、結晶を析出させた。これをろ取した後、エタノールで洗浄し、減圧乾燥した。これを *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) とした後、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68.8 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (115.4 mg)、6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (189.0 mg)、および *N*-メチルモルホリン (140.5 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、蒸留水、酢酸エチルを加え水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 50) に付し、この精製物にジエチルエーテル、塩化メチレンを加えて結晶化を行い、これをろ取してジエチルエーテルにより洗浄した。これに1 規定塩酸-エタノール溶液 (0.5 ml)、蒸留水少量を加え、減圧下溶媒留去し、60 °C の加熱下で減圧乾燥することにより、標題化合物 (187 mg) を黄色非晶質固体として得た。

MS (FAB⁺) *m/z* 607 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 609 [(M + H)⁺, Cl³⁷]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.66-2.89 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.03-3.29 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.52-3.92 (8H, m), 4.42-4.53 (1.5H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 5.10-5.17 (0.5H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.82-5.92 (0.5H, m), 7.12 (1H, br), 7.41 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.87 (1H, br), 12.57 (1H, s).

実施例B-100

2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピ

ペラジン 塩酸塩

実施例 B-98 と同様に合成した。

MS (FAB⁺) m/z 537 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 539 [(M + H)⁺, Cl³⁷]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.00-1.08 (1H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.27-3.46 (3H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 5.04-5.37 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, s), 12.42 (1H, s).

実施例 B-101

1-[(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様に合成した。

MS (FAB⁺) m/z 482 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 484 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.93 (3H, s), 3.08-3.19 (1H, m), 3.28-3.40 (8H, m), 3.40-3.53 (1H, br), 3.68-3.77 (2H, br), 4.28-4.46 (2H, m), 4.63-4.65 (4H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.41 (1H, s).

実施例 B-102

1-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (300 mg) に飽和塩酸エタノール溶液 (8.0 ml) を加え、1時間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮した。この残渣に *N,N*-ジメチルホルムアミド (8.0 ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-スルホニル (450 mg) を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (860 μ l) を0 °Cにて加えた。室温で1時間攪拌後反応混液を減圧

下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール = 30 : 10 : 1 → 10 : 10 : 1) を用いて精製し、無色カラメル状物質として、4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジンを (123 mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (3.0 ml) に溶解し、メタノール (3.0 ml) 及び水酸化カリウム (22.5 mg) を室温にて加えた。2時間攪拌後、反応混液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えた、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) 及び塩化メチレン (10 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール = 40 : 10 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (39.4 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.49 (3H, s), 2.81, (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.04 (1H, s), 3.22 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 3.88 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.88 (1H, br s).
 MS (FAB) m/z 470 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 B-103

2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (410 mg) に室温にて飽和塩酸メタノール溶液 (20 ml) を加え、1時間攪拌後、反応混液を減

圧下濃縮した。この残渣に塩化メチレン (15 ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルホニル (450 mg) を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (590 μ l) を室温にて加えた。12時間攪拌後、再びジイソプロピルエチルアミン (590 μ l) を室温にて加え、室温で4時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20：1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (389 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25 (9H, s), 2.50 (3H, d, J = 8.3 Hz), 2.65-3.02 (8H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.70 (2H, br s), 4.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.40 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.67 (1/2H, d, J = 13.4 Hz), 5.24 (1/2H, br s), 5.66 (1/2H, d, J = 14.0 Hz), 6.08 (1/2H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.41 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.47-7.63 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.02 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (FAB) m/z 739 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例B-104

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン (350 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶解し、メタノール (5.0 ml) 及び水酸化カリウム (102 mg) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) を二度用いて精製し、無色固体として標題化合物 (126 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、上記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.51 (3H, s), 2.75-3.30 (11H, m), 3.58-3.85 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 5.25 (1/2H, br s), 5.64 (1/2H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.10 (1/2H, br s), 6.53 (1/2H, br s), 7.10 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.85 (1H, s), 10.78 (1H, d, $J = 9.5$ Hz).

MS (FAB) m/z 527 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 B-105

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.92 (3H, s), 3.04-3.28 (6H, m), 3.35-3.90 (4H, m), 4.12-4.70 (4H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, dd, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 491 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, C1^{35}], 493 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, C1^{37}].

実施例 B-106

4-[(5-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.43-2.81 (5H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.22-3.80 (6H, m), 4.16-4.65 (2.5H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.36-5.45 (0.5H, m), 6.06 (0.5H, br s),

7.00 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s),
11.25-11.40 (1H, m), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 537 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 539 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-107

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-
[(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル) カル
ボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31-1.40 (6H, m), 2.38-2.75 (5H, m), 3.10-3.80 (8H, m),
4.22-4.50 (2.5H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.49 (1/2H, m), 6.13 (1/4H, br
s), 6.19 (1/4H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
8.09-8.28 (4H, m), 8.49 (1H, s), 10.80-11.34 (1H, m).

MS (FAB) m/z 576 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 578 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-108

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-
イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.20 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.35 (2H, br s), 7.28
(1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, d, J
 $= 2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.44 (1H, s),
12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 462 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 464 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-109

ヨウ化 2-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-6-メチルチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジニウム

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.14-3.28 (4H, m), 3.86 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.49 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 9.00 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 9.94 (1H, s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 476, 478.

実施例 B-110

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.38 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.42 (9H, s), 2.55-2.80 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.46-3.56 (1/2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.43-4.48 (1/2H, m), 4.91-5.05 (1H, m), 5.26-5.45 (1H, m), 6.15-6.25 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.02-8.17 (1H, m), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 637 [(M+H) $^+$, Cl 35], 639 [(M+H) $^+$, Cl 37].

実施例 B-111

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-35 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.55 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.28-2.76 (5H, m), 2.88-3.10 (2H, m), 3.25-3.65 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.40-4.50 (1/2H, m), 4.83 (1H, br s), 4.92-5.02 (1/2H, m), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.13 (1/2H, s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.06-8.14 (1H, m), 8.93-9.62 (2H, m), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 537 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$, 539 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-112

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40-1.70 (3H, m), 2.40-2.80 (4H, m), 2.92 (3H, br s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.40-3.80 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.39-4.50 (1/2H, m), 4.66-4.82 (1/2H, br s), 5.00 (1/2H, br s), 5.40-5.55 (1/2H, m), 5.73 (1/2H, br s), 6.17 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.05-8.20 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (EI) m/z 550 ($\text{M}^+, \text{Cl}^{35}$), 552 ($\text{M}^+, \text{Cl}^{37}$).

実施例 B-113

2-[*N*-(5-アセトキシ -4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ at 100 °C) δ 2.22 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65-2.89 (8H, m), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.28 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 6.30 (1H,

s), 6.98 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.00 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 689 [(M+H)⁺, C1³⁵], 691 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-114

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[*N*-[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル) メチル] カルバモイル] -1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-23と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆ at 100 °C) δ 2.71-2.84 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 (1H, dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz), 3.06-3.28 (4H, m), 3.54 (2H, br s), 3.74 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.09-4.28 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 7.00 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.14 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 647 [(M+H)⁺, C1³⁵], 649 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-115

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.61-3.10 (8H, m), 3.15 (3H, s), 3.34-3.81 (4H, m), 3.90-4.48 (2.5H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 5.10 (0.5H, br s), 5.29-5.39 (0.5H, m), 5.80-6.00 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 11.45-11.70 (1H, m), 11.85-12.00 (1H, m), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 615 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 617 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-116

N-[[1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40 (9H, s), 2.62-2.93 (6H, m), 3.09-3.20 (3H, m), 3.40-3.50 (0.5H, m), 3.60-3.78 (4.5H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.61 (2H, s), 5.07-5.14 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.90-6.00 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 11.84 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 701 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 703 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-117

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-35 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.64-3.04 (6H, m), 3.15 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.41-3.53 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.44 (2H, s), 5.06-5.12 (0.5H, m), 5.25-5.35 (0.5H, m), 5.86 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 11.86 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 601 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 603 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-118

N-[[1-[(6-(1-アセトキシエトキシ) カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド

N-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン -2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (97 mg) をエタノール (2 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.63 ml), 1-アセトキシエチル *p*-ニトロフェニル カルボナート (110 mg) を加え室温で4 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 50 : 1)により精製し、 標題化合物 (50 mg) を無色泡状物質として得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.42 (3H, br s), 2.01 (3H, br s), 2.60-2.90 (6H, m), 3.07-3.16 (3H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.09-4.12 (0.5H, m), 4.35-4.41 (0.5H, m), 4.63-4.77 (2.5H, m), 5.05-5.11 (0.5H, m), 5.32-5.39 (0.5H, m), 5.89-5.96 (0.5H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 11.88 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 731 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 733 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例B-119

4-[(6-クロロベンゾ [*b*] チエン-2-イル) スルホニル] -2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.62 (3H, s), 2.66-4.49 (13.5H, m), 4.60-4.76 (1H, m), 5.05 (1/2H, br s), 5.50-5.62 (1/2H, m), 6.15-6.27 (1/2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.17 (1/2H, br s), 8.23 (1/2H, br s), 8.37 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 554 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 556 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例B-120

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(チアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.27 (4H, br s), 3.90-4.03 (2H, m), 4.61-4.73 (2H, m), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.85-8.01 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 9.35 (1H, d, *J* = 1.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 473 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 475 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

実施例B-121

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾロ[4,5-*c*]ピリジン *N*-オキシド

実施例B-34と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.15 (4H, br s), 3.80 (2H, br s), 4.32 (2H, br s), 7.70 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, d, *J* = 1.5 Hz).

MS (FAB) *m/z* 489 [(M + H)⁺, C¹³⁵], 491 [(M + H)⁺, C¹³⁷].

実施例B-122

ヨウ化 2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-メチルチアゾロ[4,5-*c*]ピリジニウム

実施例B-33と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.10-3.25 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.47

(3H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 10.03 (1H, s).

MS (FAB) m/z 487, 489.

実施例 B-123

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(チアゾロ [4,5-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6 at 100 °C) δ 2.61 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.75-2.88 (1H, m), 2.98 (1H, dd, $J = 12.7, 4.9$ Hz), 3.20-3.80 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 4.90-5.48 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.04-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.28 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 530 $[(M+H)^+, C^{135}]$, 532 $[(M+H)^+, C^{137}]$.

実施例 B-124

ヨウ化 2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン -1-イル] カルボニル]-5-メチルチアゾロ [4,5-*c*] ピリジニウム

実施例 B-33 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6 at 100 °C) δ 2.62 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.77-2.87 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.10-3.90 (2H, m), 4.31 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.50 (3H, s), 4.85-5.85 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82-7.90 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.86 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.93

(1H, br s).

MS (FAB) m/z 544 (M^+ , $C1^{35}$), 546 (M^+ , $C1^{37}$).

実施例B-125

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-c]ピリジン -2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例404で用いた水素化ホウ素ナトリウム還元と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.41-2.80 (5H, m), 3.12-3.78 (7H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.48 (0.5H, m), 6.03 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06-8.20 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 11.20-11.63 (1H, m).

MS (FAB) m/z 548 [$(M+H)^+$, $C1^{35}$], 550 [$(M+H)^+$, $C1^{37}$].

実施例B-126

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-c]ピリジン -2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

参考例404と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.28-1.40 (3H, m), 2.40-2.79 (5H, m), 3.10-3.83 (10H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.45 (0.5H, m), 6.05-6.12 (0.5H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05-8.17 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 11.01-11.20 (1H, m).

MS (FAB) m/z 562 [$(M+H)^+$, $C1^{35}$], 564 [$(M+H)^+$, $C1^{37}$].

実施例B-127

[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 *tert*-ブチルエステル

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (240 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.28 ml) を加えたのち、ブromo酢酸 *tert*-ブチルエステル (0.14 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 3.0 \times 12.0 cm、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、標題化合物 (207 mg) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.86-2.92 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J = 5.4$ Hz) 3.18 (4H, br s), 3.35 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 593 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例B-128

[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 エチルエステル

実施例B-127と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 2.97-3.07 (2H, m), 3.18 (4H, br s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 4.20 (2H,

q, $J = 7.3$ Hz), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82-7.95 (3H, m), 8.31 (1H, s)

MS (FAB) m/z 477 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 479 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-129

[2-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[2-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 *tert*-ブチルエステル (200 mg) を塩化メチレン (1 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で2時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルをくわえ、析出した沈殿をろ取り標題化合物 (193 mg) を無色泡状物質として得た。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.96 (2H, br s), 3.08 (4H, br s), 3.27-3.96 (6H, m), 4.37 (4H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 535 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 537 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-130

N-[2-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]アセチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

[2-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 (110 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、カルボニ

ルジイミダゾール (60 mg) を加え1時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンアミド (34 mg)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.05 ml) を加え、30分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水でそれぞれ1回づつ洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 100 : 4) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1規定塩酸-エタノール溶液 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、水で共沸させたのち標題化合物 (44 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.00 (2H, br s), 3.11 (4H, br s), 3.28 (3H, s), 3.32-4.06 (6H, m), 4.40 (4H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 612 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 614 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例 B-131

[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] 酢酸 エチルエステル 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ at 100 °C) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.80-3.35 (13H, m), 3.44-3.89 (11H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.52 (2H, br s), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 689 $[(M+H)^+, \text{C1}^{35}]$, 691 $[(M+H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例B-132

[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] 酢酸 塩酸塩

実施例B-23と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6 at 100 °C) δ 2.84-2.93 (5H, m), 3.10-3.34 (7H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.70-4.70 (12H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 661 [(M+H) $^+$, C 135], 663 [(M+H) $^+$, C 137].

実施例B-133

N-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン2-イル) スルホニル]-1-[(6メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、カリウム ピス (トリメチルシリル) アミドの0.5モルトルエン溶液 (1.12 ml) を加え氷冷下で10分間攪拌させた。反応液に塩化 メタンスルホニル (0.04 ml) を加え室温まで昇温させ、1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 3) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1N 塩酸 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (96 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.73-2.84 (1H, m), 2.90 (6H, s), 3.09-3.77 (8H, m), 3.99-4.27 (1H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 4.99 (1H, s), 7.64-7.73 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.12-8.19 (1H, m), 8.44 (1H, s), 11.41 (1H, br s), 11.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 612 $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$, 614 $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$.

実施例 B-134

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] エチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸のリチウム塩 (329 mg)、5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] エチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩 (295 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9 mg)、塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (114 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 25 : 2) により精製し、淡黄色泡状物質 (48 mg) を得た。このものを塩化メチレン (1 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄しながらろ取して、標題化合物 (48 mg) 無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12-1.40 (2H, m), 1.95-3.00 (7H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.60-3.88 (2.5H, m), 4.10-4.15 (0.5H, br s), 4.38-4.45 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.25-5.31 (0.5H, m), 5.58-5.65 (0.5H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18-8.26 (2H, m), 8.46-8.50

(1H, m).

MS (FAB) m/z 573 [(M+H)⁺, C1³⁵], 575 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-135

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] エチル] テトラゾール

実施例B-32と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.08-1.40 (2H, m), 1.90-3.84 (15.5H, m), 4.10 (0.5H, br s), 4.32-4.43 (0.5H, m), 4.72-4.80 (0.5H, m), 5.35-5.43 (0.5H, m), 5.69-5.80 (0.5H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), .

MS (FAB) m/z 587 [(M+H)⁺, C1³⁵], 589 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-136

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

実施例B-134と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.63-2.78 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.28-3.79 (6H, m), 4.27-4.34 (1H, m), 4.40-4.70 (3.5H, m), 5.13-5.16 (0.5H, m), 5.48-5.56 (0.5H, m), 6.10-6.13 (0.5H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.08-8.26 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.89-9.00 (1H, m).

MS (FAB) m/z 602 [(M+H)⁺, C1³⁵], 604 [(M+H)⁺, C1³⁷].

実施例B-137

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テト

ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カ
 ルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.36 (3H, s), 3.59 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 4.16-4.56 (4.5H, m), 5.06 (0.5H, br s), 5.48-5.57 (0.5H, m), 6.20 (0.5H, br s), 7.67 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05-8.35 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例 B-138

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] メチル]-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-134 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.38-2.69 (2H, m), 2.92-3.11 (3H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.40-3.88 (5H, m), 4.39-4.47 (2.5H, m), 4.99 (0.5H, br s), 5.38-5.44 (0.5H, m), 5.72-5.88 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.23 (2H, br s), 12.03 (0.5H, s), 12.08 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 575 [(M+H) $^+$, C 135], 577 [(M+H) $^+$, C 137].

実施例 B-139

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] メチル]-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.35 (3H, s), 2.37-2.82 (6H, m), 2.97-3.36 (2.5H, m),

3.45-3.88 (4.5H, m), 4.40-4.46 (0.5H, m), 4.98 (0.5H, br s), 5.45-5.55 (0.5H, br s), 5.93 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.50 (1H, s), 11.91-12.10 (1H, m).

MS (FAB) m/z 589 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 591 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例B-140

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-1と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.33-3.85 (19H, m), 4.35-4.50 (2.5H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.68-5.78 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 9.54 (2H, br s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 593 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$, 595 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

実施例B-141

1-[[6-(1-アセトキシエトキシ)カルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (200 mg)をエタノール (6 ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (83 μ l)および 1-アセトキシエチル *p*-ニトロフェニル カルボナート (128 mg)を加えたのち、室温で5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。油層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（1-2% メタノール-塩化メチレン）で精製した。酢酸エチルに溶解させ、ジエチルエーテルで結晶化し、無色粉末として標題化合物（100 mg）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.43 (3H, br s), 2.00-2.03 (3H, m), 2.30-3.80 (19H, m), 4.35-4.45 (0.5H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.71-5.82 (0.5H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 723 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 725 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-142

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.41 (9H, s), 2.43-2.85 (5H, m), 3.15-3.75 (6H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.40-4.48 (0.5H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.52-5.57 (0.5H, m), 6.19 (0.5H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44-7.48 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.04-8.12 (1H, m), 12.39 (1H, s).

MS (FAB) m/z 623 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 625 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-143

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.43-2.75 (5H, m), 2.95 (1H, br s), 3.02 (1H, br s), 3.15-3.25 (0.5H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.50-3.62 (0.5H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m),

4.35-4.50 (2.5H, m), 5.00 (0.5H, br s), 5.42-5.53 (0.5H, m), 6.15 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.09-8.14 (1H, m), 9.43 (1H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 523 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 525 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-144

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

室温で4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (209 mg) および 過酸化ベンゾイル (70%, 138 mg) を塩化メチレン (25 ml) に溶解させ、9時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% メタノール-塩化メチレン) で精製して、無色ガラス状固体として粗精製物の1-[(6-ベンゾイルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン (190 mg) を得た。これを テトラヒドロフラン (20 ml) およびメタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加えて室温で10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムおよび水で分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (4% メタノール-塩化メチレン) で精製し、無色粉末として標題化合物 (19 mg) を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.75-3.25 (7H, m), 3.34 (2H, br s), 3.58-3.68 (1H, m), 4.05-4.45 (2H, br), 4.53-4.73 (2H, m), 5.25 (0.5H, br s), 5.50-5.75 (2.5H, m), 6.11 (0.5H, br s), 6.50 (0.5H, s), 7.05 (1H, br s), 7.25-7.32 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 10.73 (1H, s).

HRMS (FAB) m/z 539.0920 ($M + H$)⁺ (calcd for C₂₁H₂₄ClN₆O₅S₂ 539.0938).

実施例 B-145

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-94 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.40-2.85 (7H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.30 (3H, br), 3.40-3.82 (4H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.06 (0.5H, br s), 5.26-5.40 (0.5H, m), 5.81 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 11.16 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 551 [($M + H$)⁺, Cl³⁵], 553 [($M + H$)⁺, Cl³⁷].

実施例 B-146

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.50-2.90 (7H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.10-3.25 (0.5H, m), 3.35-3.50 (0.5H, m), 3.50-3.70 (5H, m), 3.70-3.95 (2H, br), 4.60-4.64 (0.5H, br), 5.22 (0.5H, br s), 5.71-5.75 (0.5H, m), 6.18 (0.5H, br s), 6.96 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.15-9.20 (1H, br).

MS (FAB) m/z 552 [($M + H$)⁺, Cl³⁵], 554 [($M + H$)⁺, Cl³⁷].

実施例 B-147

2-(カルボキシメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-

4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-77と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.38 (3H, s), 2.40-3.81 (13H, m), 4.36-4.41 (0.5H, br), 5.01 (0.5H, br s), 5.41-5.44 (0.5H, m), 5.86 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8$, 1.7 Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 538 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 540 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-148

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-[(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-79と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50 (3H, s), 2.51-3.10 (7H, m), 3.30-3.65 (3H, m), 3.68 (2H, s), 3.70-4.12 (6H, m), 4.46-4.57 (0.5H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (0.5H, m), 5.55-5.70 (0.5H, m), 5.87 (0.5H, s), 6.28 (0.5H, s), 6.52 (0.5H, s), 6.99 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 10.38 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 623 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 625 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-149

1-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]ピペラジン-4-オン エチレンケタール

実施例B-79と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60 (4H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-3.20 (7H, m), 3.20-3.35 (0.5H, m), 3.50-3.85 (8H, m), 4.00 (5H, br s), 4.12-4.23 (0.5H, m), 4.55-4.67 (0.5H, m), 4.95-5.07 (0.5H, m), 5.45-5.60 (0.5H, m), 5.95-6.07 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m),

7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 10.37 (0.5H, br s), 11.14 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 663 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 665 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-150

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40-2.80 (6H, m), 2.81-3.20 (9H, m), 3.35-3.85 (5H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.00 (0.5H, br s), 5.26-5.40 (0.5H, m), 5.75 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 11.22 (1H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 565 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 567 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-151

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[*N*-(2,2-ジエトキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

1H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.27 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.55-3.10 (8H, m), 3.30-3.90 (10H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 4.45-4.60 (1.5H, m), 5.12 (0.5H, br s), 5.55-5.70 (0.5H, m), 5.82 (0.5H, br s), 6.19 (0.5H, br s), 6.59 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1H, s), 10.21 (0.5H, br s), 10.72 (0.5H, s).

MS (FAB) m/z 653 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 655 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-152

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(テトラヒドロフルフリル)カルバモイル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40-1.55 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.40-2.89 (3H, br), 2.90 (3H, s), 3.00-3.40 (5H, m), 3.41-3.85 (9H, m), 4.25-4.70 (1.5H, m), 5.08 (0.5H, br s), 5.26-5.37 (0.5H, m), 5.83 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.07 (1H, br s), 11.00-11.30 (1H, br), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 621 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 623 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-153

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

tert-ブチルアルコール (53 mg) を塩化メチレン (3 ml) に加え、0℃に冷却しつつ、クロロスルホニルイソシアナート (88 mg) を加え、10分攪拌した。ここに、4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (300 mg)、トリエチルアミン (475 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 19) で精製し標題化合物 (311 mg) を得た。一部を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 9) でさらに精製し、エーテルを加えて淡黄色固体として以下の機器データを得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.23, 1.24 (total 9H, each s), 2.33-3.75 (19H, m), 4.37-5.86

(4H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 772 ($M + H$)⁺

実施例 B-154

1-[[6-(アミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン (275 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和塩酸エタノール溶液 (3 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン、水を加え、分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9)で精製した。得られた固体を少量の塩化メチレンに溶かし、ジエチルエーテルを加えて固体化し、淡黄色固体として標題化合物 (50 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 2.33-3.75 (19H, m), 4.35-5.84 (4H, m), 7.01-7.02 (3H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 672 ($M + H$)⁺

実施例 B-155

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[6-[(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン

-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例B-95と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.33-3.74 (19H, m), 4.34-5.71 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 12.40 (1H, s).

HRMS (FAB) m/z 733.1333 ($M + H$)⁺ (Calcd for $C_{31}H_{33}ClN_6O_7S_3$ 733.1340)

実施例B-156

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (203 mg)をモレキュラーシーブで乾燥させたジエチルエーテル (8 ml)に溶かし、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却した。この溶液に*n*-ブチルリチウム (1.66モル *n*-ヘキサン溶液, 506 μ l)を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。その後、反応液に二酸化炭素ガスを吹き込みつつ1時間同温で攪拌した。室温へ昇温し、溶媒を減圧下留去し、粗6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。これを生成することなく次の反応に用いた。3-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (248 mg)を*N,N*-ジメチルホルムアミド (4 ml)に溶かし、ここに上記粗6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (ca. 550 μ mol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (144 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体と

して用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、白色固体として標題化合物（121 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12-1.17 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.62-3.23 (7H, m), 3.63 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.22 (1H, d, J = 17.9 Hz), 4.55-4.74 (2H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 5.09-5.16 (1H, m), 5.25-6.49 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, s), 10.62-10.67 (1H, m).

実施例 B-157

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39-1.40 (3H, m), 2.32-3.68 (10H, m), 4.21-5.00 (4H, m), 5.44-6.15 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.77 (1H, s), 8.11-8.14 (1H, m), 9.38-9.75 (2H, m), 12.42 (1H, s).

HRMS (FAB) m/z 537.1140 ($\text{M} + \text{H}^+$) (calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{ClS}_2$ 537.1145).

実施例 B-158

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン (40 mg) を飽和塩酸エタノール溶液 (2 ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、沈殿を慮取し、ジエチルエーテルで洗浄した。、これに塩化メチレン (7 ml)、トリエチルアミン (81

μl) を加え、さらに酢酸 (34 μl) を加えた。ここに30% ホルムアルデヒド水溶液 (21 μl)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (64 mg)を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣を1規定塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で5分攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿をジエチルエーテルでろ取、洗浄し、白色固体として標題化合物 (68 mg) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32-1.40 (3H, m), 2.33-3.94 (13H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.44-5.01 (3H, m), 5.50-6.16 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 11.15-11.54 (1H, m), 12.43 (1H, s).

実施例 B - 159

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (120 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に水 (1.0 ml) 及び水酸化リチウム (18.0 mg) を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液に1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン塩酸塩 (190 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (11.5 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (90.0 mg) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (30 ml) 及び水 (250 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル25 g, 塩化メチレ

ン：アセトン = 5 : 1 → 3 : 1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質を得た。
この物質の塩化メチレン (4.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) を室温にて
加え1時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-メ
タノール-ジエチルエーテル系で再沈殿を行い淡茶色固体として標題化合物 (165
mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.70 (2H, m), 2.58 (3H, d, J = 3.9 Hz), 2.77 (2H, br d, J = 16.1 Hz), 3.05-3.60 (3H, m), 3.71 (1H, br d, J = 11.2 Hz), 4.29 (1H, br d, J = 11.7 Hz), 4.35-4.50 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.96 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br d, J = 13.2 Hz), 5.78 (1/2 of 1H, br s), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73-7.83 (1H, m), 8.00-8.20 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.48 (1/2 of 1H, s), 8.49 (1/2 of 1H, s), 9.34 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 518 ($M + H$) $^+$.

実施例 B - 1 6 0

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチ
ル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
実施例 B - 3 2 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.48 (3H, s), 2.52-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.10 (1/2 of 1H, t, J = 11.2 Hz), 3.49 (1/2 of 1H, t, J = 11.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.78 (1/2 of 1H, br d, J = 10.3 Hz), 3.86 (1/2 of 1H, br d, J = 11.2 Hz), 4.45 (1H, t, J = 11.4 Hz), 4.63 (1/2 of 1H, br d, J = 12.7 Hz), 5.24 (1/2 of 1H, s), 5.38 (1/2 of 1H, br d, J = 12.7 Hz), 6.12 (1/2 of 1H, br s), 6.16 (1/2 of 1H, s), 6.40 (1/2 of 1H, br s), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.86-7.96 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 532 ($M + H$) $^+$.

実施例 B - 1 6 1

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.64 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.71 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.42 (2H, br s), 4.53 (2H, br s), 6.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br s).

実施例 B-162

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル]カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.70-3.20 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.38 (1/2 of 1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.50-3.95 (11H + 1/2 of 1H, m), 3.99 (1/2 of 1H, br d, $J = 12.7$ Hz), 4.40-4.60 (1/2 of 1H, br), 4.53 (2H, s), 4.64 (1/2 of 1H, br d, $J = 13.7$ Hz), 5.02 (1/2 of 1H, br s), 5.24 (1/2 of 1H, br s), 5.79 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1/2 of 1H, s), 7.67 (1/2 of 1H, s), 9.89 (1/2 of 1H, br s), 10.60-11.00 (1/2 of 1H, br).

実施例 B-163

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (100 mg) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を室温にて加え 15分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (4.0 ml) 、

トリエチルアミン (50.0 μ l)、酢酸 (21.0 μ l)、ホルマリン (23.5 μ l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (58.0 mg) を室温にて加えた。1時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物のフリー体 (82.6 mg) を得た。これに1規定塩酸水溶液、テトラヒドロフラン、及びメタノールを加え、減圧下濃縮することにより、無色固体として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.90 (4H, s), 3.11 (3H, br s), 3.25-3.75 (2H, br), 3.35 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.16 (2H, br s), 4.20-4.75 (2H, br), 7.04 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 1.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.0 Hz), 11.51 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 464 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-164

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4- c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-163 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-2.75 (2H, m), 2.75-3.20 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.20-3.90 (15H, m), 4.30-4.45 (1H + 1/2 of 1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 4.89 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br s), 5.47 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.76-7.80 (1H, m), 11.45-11.95 (1H, br), 12.49 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 591 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-165

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (70.0 mg) の N,N -ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に 1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (90.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (7.0 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (64.0 mg) を室温にて加えた。2日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30 ml) 及び水 (500 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1:1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (37.9 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.65 (2H, s), 3.27 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.70 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

MS (FAB) m/z 567 ($M + H$) $^+$.

実施例B-166

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-163と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.90 (3H, s), 2.94 (1H, br s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.64 (1H, br s), 3.79 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.39 (1H, br s), 4.60 (1H, br s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.70 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 481 ($M + H$) $^+$.

実施例B-167

1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例B-103と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.52 (2H, br s), 3.55 (2H, br s), 3.59 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.42 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.55 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

実施例B-168

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-104と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.04 (1H, s), 3.21 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 7.86 (1H, br s), 8.85 (1H, br s).

MS (FAB/glycerol) m/z 454 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例B-169

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン

実施例B-165と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (1/2 of 3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.96 (1/2 of 3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.78-2.03 (2H, m), 2.45-2.73 (4H, m), 3.18 (1/2 of 1H, t, $J = 11.5$ Hz), 3.51 (1/2 of 1H, t, $J = 11.5$ Hz), 3.60-3.92 (4H, m), 4.52 (2H, s), 4.62 (1/2 of 1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.79 (1/2 of 1H, br s), 5.20 (1/2 of 1H, br s), 5.40 (1/2 of 1H, br s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.87 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 578 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 B-170

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン (320 mg) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、淡茶色固体として標題化合物 (423 mg) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.78 (1/2 of 3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.83 (1/2 of 3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.65-1.95 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.13 (1/2 of 1H, t, $J = 12.7$ Hz), 3.37-4.00 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.42 (2H, s), 4.30-4.47 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.60 (1/2 of 1H, br s), 4.73 (1/2 of 1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.91 (1/2 of 1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 9.36 (2H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 478 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 B-171

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラ

ヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の反応により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.73-0.83 (3H, m), 1.60-1.92 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.75-3.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.03-3.53 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.53-3.80 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.20-4.45 (1H + 1/2 of 1H, br), 4.60 (1H + 1/2 of 1H, br s), 4.76 (1/2 of 1H, d, J = 13.0 Hz), 4.92 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.57 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 492 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-172

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-159 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.96 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.14 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.27 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.53 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.93 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 561 ($M + H$) $^+$.

実施例 B-173

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-170 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.96 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.11 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.29 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.49 (2H, br s), 3.75 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.36 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 1.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.7

Hz), 8.70 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 461 ($M + H$)⁺.

実施例 1 7 4

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.92 (3H, s), 2.98 (2H, br s), 3.06 (1H, br s), 3.13 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.28 (1H, br s), 3.32 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.46 (1H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.34 (1H, br d, $J = 15.4$ Hz), 4.57 (1H, br d, $J = 15.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.71 (1H, s), 11.67 (1H, br s), 12.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (FAB) m/z 475 ($M + H$)⁺.

実施例 B-1 7 5

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

実施例 B-159 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (1/2 of 9H, s), 1.50 (1/2 of 9H, s), 2.60-2.72 (1/2 of 1H, m), 2.85-3.12 (6H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 3.45-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.32 (1/2 of 1H, br s), 4.60-4.75 (1/2 of 1H + 2H, m), 4.81 (1/2 of 1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.31-5.35 (1/2 of 1H, m), 6.68 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1/2 of 1H, s), 7.07 (1/2 of 1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.39 (1/2 of 1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (1/2 of 1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1/2 of 1H, s), 7.66 (1/2 of 1H, s), 7.87 (1/2 of 1H, br s), 10.47 (1/2 of 1H, br s), 10.70 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB) m/z 618 ($M + H$)⁺.

実施例 B-176

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-170 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.30-2.58 (2H, m), 2.60 (1/2 of 3H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.64 (1/2 of 3H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 3.00 (1/2 of 2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.06 (1/2 of 2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.29 (1/2 of 1H, br t, $J = 11.0$ Hz), 3.39 (1/2 of 1H, br d, $J = 13.5$ Hz), 3.50 (2H, br s), 3.53-3.80 (1/2 of 1H + 1H, m), 4.10-4.30 (1/2 of 1H, m), 4.35 (1/2 of 2H, s), 4.38 (1/2 of 2H, s), 4.50 (1/2 of 1H, br d, $J = 13.5$ Hz), 5.05 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, s), 7.01 (1/2 of 1H, s), 7.28-7.38 (1H, m), 7.48 (1/2 of 1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1/2 of 1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1/2 of 1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.78 (1/2 of 1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.90-8.03 (1/2 of 1H, m), 8.07-8.17 (1/2 of 1H, m), 8.69 (1/2 of 1H, s), 8.73 (1/2 of 1H, s), 9.24 (2H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 518 ($M + H$)⁺.

実施例 B-177

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.30-2.55 (2H, m), 2.61 (1/2 of 3H, d, $J = 3.5$ Hz), 2.65 (1/2 of 3H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.68-2.77 (1H, m), 2.93 (3H, br s), 2.97-3.18 (1H, m), 3.20-3.80 (6H, m), 4.04-4.65 (3H, m), 5.07 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.02 (1/2 of

1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.50 (1/2 of 1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (1/2 of 1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (1/2 of 1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.80 (1/2 of 1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1/2 of 1H, br s), 8.15 (1/2 of 1H, br d, $J = 4.2$ Hz), 8.70 (1/2 of 1H, s), 8.74 (1/2 of 1H, s), 11.68 (1H, br s), 12.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 532 ($M + H$)⁺.

実施例 B-178

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.16-3.79 (26H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.68-4.75 (2H, m), 5.40-5.47 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [$(M + H)^+$, C1³⁵], 593 [$(M + H)^+$, C1³⁷].

実施例 B-179

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[*N*-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.33-4.77 (21H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 5.39-5.43 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 581 [$(M + H)^+$, C1³⁵], 583 [$(M + H)^+$, C1³⁷].

実施例 B-180

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.16-3.79 (23H, m), 4.45-4.59 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.02 (1H, s).

MS (FAB) m/z 677 ($\text{M} + \text{H}^+$)

実施例 B-181

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.54-3.83 (23H, m), 2.89 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.55-4.84 (1H, m), 5.61-5.84 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 7.27-7.29 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 655 [$\text{M} + \text{H}^+$, C^{135}], 657 [$\text{M} + \text{H}^+$, C^{137}].

実施例 B-182

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン (257 mg)、6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ

[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(129 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (131 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (76.4 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (180 μ l) を滴下し、室温で15.5時間攪拌した。塩化メチレンおよび水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (2%メタノール-塩化メチレン) に付した。1規定 塩酸-エタノールを加え塩酸塩とした後に、塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、更に薄層クロマトグラフィー精製 (10%メタノール-塩化メチレン) に付し、再び1規定 塩酸-エタノール加え塩酸塩としたのち塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、ろ取し、エーテル洗浄後乾燥し、標題化合物 (62.6 mg) を無色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.45-2.00 (4H, m), 2.30-3.80 (11H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 5.15-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 11.42 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 604 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 606 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-183

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-182と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40-1.90 (4H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.80 (16H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 11.20-11.50 (1H, br), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 658 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 660 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-184

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 182 と同様の方法により合成した。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.80-1.90 (4H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.40-3.85 (15H, m), 2.90 (3H, s), 4.30-4.90 (3H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 11.27 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 641 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 642 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-185

1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-103 と同様の方法により合成した。

1H NMR (CDCl₃) δ 0.25-0.35 (9H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.45-3.55 (6H, m), 3.85-3.95 (4H, m), 7.40-7.65 (6H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.20-8.25 (1H, m).

MS (FAB) m/z 665 (M+H)⁺.

実施例 B-186

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-104 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.17 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.90 (4H, br s), 6.84 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.92 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 B-187

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.76 (2H, br), 2.89 (3H, s), 3.05-3.10 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.74 (4H, br), 4.10-4.60 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.88 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 463 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{35}], 465 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Cl^{37}].

実施例 B-188

1-[(2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-イル)カルボニル]4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 3.13 (4H, br s), 3.72 (4H, br s), 4.60-4.70 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.93 (1H, s).

MS (FAB) m/z 545 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 547 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.46; H, 5.55; N, 9.95.

分析値: C, 55.69; H, 5.35; N, 9.85.

実施例 B-189

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(イソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

m. p. 196-199 °C (dec).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.08 (4H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.65 (2H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 445 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 447 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 48.75; H, 5.06; Cl, 13.70; N, 10.83; S, 6.20.

分析値: C, 49.06; H, 4.96; Cl, 13.61; N, 10.63; S, 6.08.

実施例 B-190

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(2-メチルイソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

m. p. 175-180 °C (dec).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.97 (3H, br s), 3.09 (4H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 4.57 (4H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.79 (1H, s), 11.58 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 459 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 461 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.95\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.58; H, 5.24; Cl, 13.23; N, 10.72; S, 6.14.

分析値: C, 50.90; H, 5.46; Cl, 13.10; N, 10.32; S, 5.97.

実施例 B-191

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル-4-(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.30-3.82 (20H, m), 2.90 (3H, s), 4.30-4.50 (2H, m), 4.50-4.75 (1.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.28-5.38 (0.5H, m), 5.80-5.90 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 11.24 (0.5H, m), 11.39 (0.5H, m), 12.43 (1H, s).

FAB-MS m/z 580 $[(M+H)^+-H, \text{Cl}^{35}]$, 582 $[(M+H)^+-H, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-192

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.79-3.73 (22H, m), 2.89 (3H, s), 3.93 (4H, s), 4.43-4.75 (2H, m), 5.55 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 1.9, 8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 649 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 651 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-193

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.77 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.49-3.95 (15H, m), 4.55-

5.03 (3H, m), 5.66 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.28-7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 566 $[(M + H)^+, C1^{35}]$, 568 $[(M + H)^+, C1^{37}]$.

実施例 B-194

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(2-1,3-ジオキソイソインドール-2-イル) メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42-2.45 (3H, m), 2.55-2.84 (5.5H, m), 3.31-3.57 (2H, m), 3.70-3.92 (4.5H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.61 (2/3H, broad d, $J = 12.7$ Hz), 5.25 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad), 6.22 (2/3H, broad d, $J = 9.7$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.62-7.73 (5H, m), 7.79 (2/3H, m), 8.97 (1/3H, broad).

MS (FAB) m/z 639 $(M + H)^+$.

実施例 B-195

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-ナフトキシ) エチル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28-2.51 (5H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.06-4.19 (2H, m), 4.61 (2/3H, broad d, $J = 12.7$ Hz), 5.16 (1/3H, broad), 5.71 (1/3H, broad m), 6.22 (2/3H, broad), 6.87-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, broad), 7.22-7.33 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.64-7.74 (4H, m), 9.09 (1H, broad s).

MS (FAB) m/z 650 $(M + H)^+$.

実施例 B-196

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26-2.40 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.61 (1H, m), 2.67-2.85 (5H, m), 3.24-3.30 (1/3H, m), 3.48-3.51 (2/3H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.82-4.08 (4H, m), 4.61 (2/3H, broad d, $J = 13.9$ Hz), 5.12 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad d, $J = 12.9$ Hz), 6.18 (2/3H, broad), 6.68-6.70 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.21-7.23 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.02 (1/3H, s), 9.03 (2/3H, broad s).

MS (FAB) m/z 599 (M^+ , Cl^{35}), 601 (M^+ , Cl^{37}).

実施例 B-197

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-キドロキシエチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.88-1.94 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.33-3.85 (6H, m), 4.66 (2/3H, broad d, $J = 13.7$ Hz), 4.88-4.90 (1/3H, m), 5.37-5.40 (2/3H, m), 6.18 (1/3H, broad d, $J = 13.4$ Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.02 (1H, broad s).

MS (FAB) m/z 524 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 526 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

実施例 B-198

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒ

ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イルイル)エチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.90 (1H, broad), 2.23-2.32 (1H, broad m), 2.48 (3H, s), 2.65 (2H, broad m), 2.80 (2H, broad s), 2.87-2.89 (2H, broad m), 3.21-3.45 (3H, broad m), 3.56 (2H, broad m), 3.67 (2H, s), 3.76-4.04 (2H, broad m), 4.29-4.41 (2H, m), 4.62 (2/5H, broad d, $J = 10.4$ Hz), 4.75 (3/5H, broad), 4.62 (3/5H, broad d, $J = 14.6$ Hz), 5.90 (2/5H, broad), 6.97 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 1.9, 8.7$ Hz), 7.41 (1H, broad m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB) m/z 593 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

実施例 B-199

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*d*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-82 と同様の方法で合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.65 (3H, br s), 2.76 (3H, br s), 3.13 (4H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.10-4.50 (6H, br), 7.03 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 495 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{35}], 497 [$(\text{M} + \text{H})^+$, Cl^{37}].

実施例 B-200

2-[(4-*tert*-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-3.20 (8H, m), 3.30-3.85 (12H, m), 3.95-4.04 (0.5H, m), 4.10-4.18 (0.5H, m), 4.55-4.67 (0.5H, m), 4.95-5.07 (0.5H, m),

5.55-5.65 (0.5H, m), 6.00-6.10 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.25-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, s).

MS (FAB) m/z 706 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 708 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 B-201

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50-3.85 (23H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.80-5.95 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 9.20-9.45 (1H, br), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 606 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 608 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 B-202

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-フルフリルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50-3.50 (13H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.12-4.50 (3H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.05-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.78-5.90 (0.5H, m), 6.17-6.25 (1H, br), 6.35-6.42 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.41-8.55 (1H, br), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 617 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 619 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

HRMS (FAB) m/z 617.1418 (M + H)⁺ (calcd for C₂₇H₂₉ClN₆O₅S₂ 617.1408).

実施例 B-203

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メトキシ-*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50-3.83 (20H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.07 (0.5H, br s), 5.31-5.36 (0.5H, br), 5.78 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 11.04 (1H, br s), 12.45 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 581 [(M + H) $^+$, Cl 35], 583 [(M + H) $^+$, Cl 37].

実施例 B-204

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン.

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.73 (2H, br s), 3.89 (2H, br s), 4.58 (2H, br s), 4.65 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.72 (1H, s).

MS (FAB) m/z 566 [(M + H) $^+$, Cl 35], 568 [(M + H) $^+$, Cl 37].

実施例 B-205

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.01 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.13 (4H, br s), 3.44 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.75 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.42 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.46 (2H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 466 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 468 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 B - 206

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B - 144 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.70-3.05 (2H, br), 3.05-3.25 (6H, br), 3.65-4.50 (6H, br), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.35 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 482 [(M + H)⁺, Cl³⁵], 484 [(M + H)⁺, Cl³⁷].

実施例 B - 207

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(エトキシカルボニル)メチル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (1.15 g) を飽和塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 (0.97 g) の一部 (519 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム塩 (328 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (288 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (363 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。塩化メチレン、水を加えて有機層を取り、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)で精製した。

これを飽和塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、メタンスルホニルクロライド (105 g)、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、室温で15分攪拌した。水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝49：1) で精製し、標題化合物 (207 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.07-1.16 (3H, m), 2.67-2.90 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.20-3.24 (2H, m), 3.53-3.78 (4H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.39, 5.04 (1H, each d, $J = 14.4, 14.9$ Hz), 4.55 (2H, s), 5.03, 5.95 (1H, each br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 12.41 (1H, s).

MS(FAB) m/z 630 ($M + H$) $^+$

実施例 B-208

2-[カルボキシメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-77 と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.32-3.74 (14H, m), 4.38, 5.37 (1H, each d, $J = 12.2, 12.4$ Hz), 4.54 (2H, s), 5.00, 5.83 (1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 12.51 (1H, s).

HRMS(FAB) m/z 602.0612 ($M + H$) $^+$ (calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{ClS}_3$ 602.0605).

実施例 B-209

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(メチルスルホニル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

2-[カルボキシメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (115 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、カルボニルジイミダゾール (58 mg) を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却し、メタンスルホンアミド (34 mg)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (55 mg) を加え、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を分取用TLCで精製 (塩化メチレン：メタノール＝9：1) した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をエーテルで洗浄し、無色固体として標題化合物 (62 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.50-3.56 (15H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 4.40, 5.40 (1H, each d, *J* = 15.4, 11.8 Hz), 4.55 (2H, s), 5.10, 5.98 (1H, each br s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.88 (1H, s), 12.44 (1H, s).

MS(FAB) *m/z* 602 (M + H)⁺.

実施例B-210

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (1.89 g) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (2.50 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.20 g) 及び塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エ

チルカルボジイミド (1.70 g) を室温にて加えた。2 日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (1.0 l) を加え分液後、水層を酢酸エチル (2 x 150 ml) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1.0 l) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 200 g, 塩化メチレン : 酢酸エチル = 7 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、淡黄色泡状物質として 1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを得た。得られたブロック体の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え、10 日間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣に塩化メチレン (50 ml) 及び 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (6 x 25 ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 塩化メチレン : メタノール = 25 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、淡褐色固体として標題化合物 (754 mg) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.67 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.18 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.31 (1H, s), 3.77 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.44 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 483 ($M + H$) $^+$.

実施例 B - 2 1 1

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (200 mg) の *N,N*-ジメチルホ

ルムアミド (2.0 ml) に、4-ブロモピリジン (87.0 mg) 及びトリエチルアミン (150 μ l) を室温にて加え、120 °Cで12時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、塩化メチレン (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、及び水 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (4 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) を用いて精製後、さらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール = 15 : 5 : 1) を用いて精製し、さらにこれを塩化メチレン、メタノール、1規定塩酸に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物 (56.5 mg) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.17 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.05 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.41 (2H, br s), 5.01 (2H, s), 7.31 (2H, br s), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.32 (1H, s), 13.70 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 560 ($M + H$) $^+$.

実施例B-212

2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 0.26 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.53-2.68 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 12.0, 2.7 Hz), 2.77-2.83 (3H, m), 2.87 (2H, br s), 3.00 (1H, dd, J = 15.8, 8.7 Hz), 3.11-3.26 (1/2H, br), 3.39-3.54 (1/2H, br), 3.59-3.67 (5H, m), 3.72-3.96 (2H, m), 4.61 (1/2H, br d, J = 13.2 Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.71 (1/2H, br d, J = 13.2 Hz), 6.16 (1/2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, s), 9.35 (1H, br d, J = 11.0 Hz).

MS (FAB) m/z 614 ($M + H$)⁺.

実施例 B-213

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-104 と同様の方法により合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.53-2.95 (7H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.04 (1H, s), 3.20 (1/2H, br t, $J = 11.6$ Hz), 3.46 (1/2H, br t, $J = 11.6$ Hz), 3.59-3.75 (5H, m), 3.75-3.97 (2H, m), 4.62 (1/2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.73 (1/2H, br d, $J = 13.6$ Hz), 6.18 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz), 7.85 (1H, s), 9.28 (1H, br d, $J = 13.2$ Hz).

MS (FAB) m/z 542 ($M + H$)⁺.

実施例 B-214

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-182 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.10-2.40 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.30 (8H, m), 3.30-3.90 (9H, s), 4.30-4.90 (3H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 11.42 (1H, br), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 657 [$(M + H)^+$, Cl³⁵], 659 [$(M + H)^+$, Cl³⁷].

実施例 B-215

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.25 (3H, m), 1.40-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.50-3.55 (6H, m), 3.67 (2H, s), 3.70-3.90 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.55-6.10 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.03 (1H, br).

MS (FAB) m/z 580 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 582 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-216

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[2-(モルホリン-4-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

参考例319と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.80 (14H, m), 4.25-5.55 (5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.45 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 621 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 623 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-217

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)エチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例319と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-3.80 (17H, m), 4.30-5.55 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 11.49 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 579 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 581 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-218

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-182 と同様の方法により合成した。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.90-2.18 (2H, m), 2.20-2.90 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.12 (2H, br s), 3.21-3.82 (6H, m), 4.30-4.85 (2H, m), 5.31-5.43 (0.5H, m), 5.55-5.70 (0.5H, m), 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.9$, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 11.18 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 533 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 535 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例 B-219

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.73-3.32 (10H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (4H, s), 3.95 (1H, br s), 6.97, 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.2 Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 523 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 525 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-220

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

300 mLのナスフラスコに 1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン (740 mg) を加えメタノール (150 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg) を加え加熱還流した。16時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、淡黄色アモルファス状固体として標題化合物 (110 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.76 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.19-3.22 (6H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 479 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 481 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例B-221

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5-ジヒドロ-7Hピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-62と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.82 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.12 (4H, t, $J = 4.9$ Hz) 3.28-3.35 (2H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.39 (1H, br s), 4.79 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 467 $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$, 469 $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$.

実施例B-222

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(フェニルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.52-3.77 (12H, m), 3.88-4.20 (2H, m), 4.24-4.48 (1.5H, m), 4.52-4.75 (1H, m), 5.00 (0.5H, m), 5.23-5.32 (0.5H, m), 5.57 (0.25H, br s), 5.79 (0.25H, br s), 6.97 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.85 (2H, br s), 11.54-11.98 (1H, m), 12.20-12.50 (2H, m).
MS (FAB) m/z 677 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 679 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-223

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル-N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.12-4.53 (21H, m), 3.75-3.82 (0.5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.09 (0.5H, br s), 5.32-5.49 (0.5H, m), 5.85 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 12.44 (1H, br s).
MS (FAB) m/z 629 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$, 631 $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

実施例B-224

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.10-4.60 (17H, m), 5.10-5.25 (1.5H, m), 5.40-5.55 (1H, m),

5.90 (0.5H, br s), 6.11-6.20 (0.5H, m), 6.74 (0.5H, br s), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.56 (1H, s), 10.15-10.25 (1H, m), 11.08 (1H, s), 11.99 (1H, s), 13.22 (1H, s).

MS (FAB) m/z 630 $[(M + H)^+, Cl^{35}]$, 632 $[(M + H)^+, Cl^{37}]$.

実施例 B-225

1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸リチウム塩 (153 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に、1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (255 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (11 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (148 mg) を順次加え、室温で 28 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタン、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて二層にし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) で精製後、エタノール (2 ml)、1 規定塩酸エタノール溶液 (1.5 ml) を加えて濃縮、乾燥させ標題化合物 (168 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1622, 1429, 1365, 1279, 1157, 1055, 1005, 970, 939, 922.

1H NMR (DMSO- d_6) d, 2.90 (3H, s), 3.03-4.00 (10H, br), 4.40 (3H, br s), 4.63-4.77 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.78 (1H, s), 11.48-11.65 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 481 $[(M + H)^+, C^{135}]$, 483 $[(M + H)^+, C^{137}]$.

[試験例 1] F X a 阻害作用 (I C 5 0 値) の測定

9 6 穴マイクロプレートに検体溶液 1 0 μ l、1 0 0 m M トリス・2 0 0 m M 塩化ナトリウム・0 . 2 % B S A (p H 7 . 4) 緩衝液 4 0 μ l、0 . 0 5 U / m l ヒト F X a (コスモバイオー E R L H F X a - 1 0 1 1、測定用緩衝液で溶解および希釈) 1 0 μ l を分注し、7 5 0 μ M S 2 2 2 2 (C h r o m o g e n i x 社) 4 0 m l を加え、室温で 4 0 5 n m における吸光度の増加 (m O D / m i n) を測定した。以下の式により、各検体の阻害 % を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害 % をプロットし、5 0 % 阻害濃度 (I C 5 0) を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルの OD} \div \text{コントロールの OD}) \times 100$$

(結果)

式 (I) において、基 Q 1 - Q 2 - が無置換のピリジルフェニル基を、基 Q A が 7-クロロナフチル基、5-クロロベンゾフラニル基、6-クロロベンゾフラニル基、5-クロロベンゾチオエニル基あるいは5-クロロ-1-メチルインドール基を構造の一部として有する化合物の F X a 活性 5 0 % 阻害濃度 (I C 5 0) は 1 0 0 n M 以上であった。(表 1 参照)

表 1

実施例の化合物	F X a 活性を 5 0 % 阻害する時の 検体濃度 (n M)
実施例 A - 1 の化合物	123
実施例 A - 17 の化合物	180
実施例 A - 8 3 の化合物	2800
実施例 A - 85 の化合物	1000
実施例 A - 8 6 の化合物	>10000
実施例 A - 9 1 の化合物	7000
実施例 A - 9 6 の化合物	450
実施例 A - 1 0 6 の化合物	420

実施例 A-1 の化合物のピリジルフェニル基を置換基を有するピリジルフェニル基、ピリジルピリミジニル基、ピリジルピラジニル基あるいはピリジルピリジル基にかえた化合物群の F X a 阻害作用は数倍向上した。(表 2 参照)

表 2

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-152 の化合物	38
実施例 A-155 の化合物	28
実施例 A-123 の化合物	23
実施例 A-137 の化合物	60
実施例 A-4 の化合物	54

実施例 A-1 の化合物などの基 Q A のクロロナフチル基を 6-クロロベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは 5-クロロインドリル基に換えた F X a 阻害作用の面で特に優れていた。(表 3 参照)

表 3

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-90 の化合物	16
実施例 A-101 の化合物	9.5
実施例 A-103 の化合物	27
実施例 A-181 の化合物	15
実施例 A-97 の化合物	82
実施例 A-98 化合物	125

基 Q 1-Q 2 がピリジルフェニル基を意味する化合物の場合、ピリジン環上の窒素原子が N-オキシド化され、基 Q A が 6-クロロベンゾ

チエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基である化合物では、飛躍的にF X a 阻害作用が向上した。(表4 参照)

表 4

実施例の化合物	F X a 活性を 5 0 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-107 の化合物	4.7
実施例 A-117 の化合物	10.5
実施例 A-109 の化合物	6.9
実施例 A-116 の化合物	8.6
実施例 A-181 の化合物	2.9
実施例 A-120 の化合物	14

基 Q 1-Q 2 がピリジルピリミジニル基、ピリジルピラジニル基あるいはピリジルチアゾリル基等のヘテロアリアル基を、Q A が 6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-クロロインドリル基あるいは5-エチニルインドリル基を意味する化合物のに F X a 阻害作用が向上した。(表5 参照)

表 5

実施例の化合物	F X a 活性を 5 0 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-132 の化合物	5.6
実施例 A-133 の化合物	10
実施例 A-105 の化合物	2.4
実施例 A-134 の化合物	4.6
実施例 A-138 の化合物	5
実施例 A-140 の化合物	6.8
実施例 A-131 の化合物	19
実施例 A-135 の化合物	14

実施例 A-183 の化合物	4.7
実施例 A-185 の化合物	6.3
実施例 A-186 の化合物	1.9
実施例 A-229 の化合物	1.6
実施例 A-231 の化合物	2.3
実施例 A-239 の化合物	3.5
実施例 A-216 の化合物	15
実施例 A-296 の化合物	1.3

基 Q3 に一つあるいは 2 つの置換基が導入された化合物は強い F X a 阻害活性を示した。（表 6 参照）

表 6

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-130 の化合物	3.6
実施例 A-173 の化合物	10
実施例 A-105 の化合物	20
実施例 A-224 の化合物	7.6
実施例 A-259 の化合物	3.5
実施例 A-277 の化合物	2.7
実施例 A-279 の化合物	10
実施例 A-293 の化合物	1.9
実施例 A-298 の化合物	0.7

また、実施例 B-32、B-54、B-61、B-63、B-99 の化合物は、それぞれ F X a 50 % 阻害濃度、20 nM、5.0 nM、30 nM、12.5 nM、1.7 nM を示した。

[試験例 2] トロンビン阻害作用 (IC50 値) の測定

96 穴マイクロプレートに検体溶液 10 μ l、100 mM トリス・200 mM 塩化ナトリウム・0.2 % BSA (pH 7.4) 緩衝液 40 μ

1、4 U/ml ヒトトロンビン (Sigma Chemical 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10 μ l を分注し、500 μ M S2266 (Chromogenix 社) 40 μ l を加え、室温で405 nm における吸光度の増加 (mOD/min) を測定した。以下の式により各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害濃度を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルのOD} \div \text{コントロールのOD}) \times 100$$

ピリジルピリミジニル基あるいはピリジルピラジニル基等のヘテロアリール基を有する化合物、または6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基等を構造中に有する化合物、あるいはピリジルピリミジニル基あるいはピリジルピラジニル基等のヘテロアリール基にあわせて6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基等を構造中に有する化合物のトロンビン活性阻害作用は Xa 活性阻害さように比べて極めて弱かった。(表7、表8参照)

表7

実施例の化合物	トロンビン活性を50%阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-117 の化合物	4100
実施例 A-137 の化合物	4100
実施例 A-123 の化合物	16000
実施例 A-109 の化合物	1550
実施例 A-132 の化合物	>100000
実施例 A-133 の化合物	7700

実施例 A - 216 の化合物	>50000
------------------	--------

表 8

実施例の化合物	トロンビン活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A - 105 の化合物	19000
実施例 A - 134 の化合物	10200
実施例 A - 138 の化合物	5900
実施例 A - 140 の化合物	1370
実施例 A - 103 の化合物	2220

実施例 B - 54 の化合物のトロンビン 50 % 阻害濃度は $1.05 \mu\text{M}$ であった。

〔試験例 3〕凝固時間延長作用の測定（プロトロンビン時間の測定）

血漿 $20 \mu\text{l}$ と検体溶液 $20 \mu\text{l}$ を混合し、シンプラスチン（Organon Teknika 社） 40ml を加えて凝固時間を測定する。血漿の凝固時間を 2 倍に延長する検体の濃度（CT2）を求めて抗凝固作用の指標とした。

実施例 33 の化合物は $0.35 \mu\text{M}$ の CT2 を示した。

〔試験例 4〕経口投与試験

1) 方法

検体を 0.5 % (w/v) メチルセルロース溶液に溶解または懸濁し、一晚絶食した 8 ~ 11 週齢のラット（Wistar 系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社））に経口投与（ 10ml/kg ）した。検体投与後適宜、ハロセン麻酔下、頸静脈より 1 / 10 容 3.13 % (w/v) クエン酸ナトリウム加血液を採取し、採血時以外はラットを覚醒させた。

また、6時間後採血の後に給餌を再開した。各血液サンプルから遠心により血漿を分離し、血中抗FXa活性およびプロトロンビン時間延長作用を測定した。

2) 測定方法

2-1) 血漿中抗FXa活性の測定

96穴プレートに血漿5 μ lを分注し、100mMトリス・200mM塩化ナトリウム・0.2%BSA(pH7.4)緩衝液、水および0.1U/mlヒトファクターXa溶液(測定用緩衝液で溶解および希釈)の8:1:2の混合物を55 μ l、750 μ M S-2222 40 μ lを添加した。プレートミキサーで10秒間攪拌後、405nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を室温で測定した。阻害率の算出は以下のように行なった。

阻害率(%) = (1 - サンプルのOD \div サンプルの採血時間に対応するコントロールのODの平均値) \times 100

2-2) 経口投与における凝固時間延長作用の測定(プロトロンビン時間の測定)

血漿20 μ lにシンプラスチン(Organon Teknika社、USA)40 μ lを加え凝固時間を測定した。検体投与前のプロトロンビン時間に対する、検体投与後のプロトロンビン時間の比を凝固時間延長作用の指標とした。

3) 結果

実施例A-60の化合物は、検体30mg/kg経口投与1時間後に血漿中抗FXa活性70%を示し、プロトロンビン時間を1.18倍に

延長した。

実施例 B-36 の化合物は、検体 30 mg/kg 経口投与 1 時間後に血漿中抗 FXa 活性 68 % を示し、プロトロンビン時間を延長した。

〔試験例 5〕組織トロンボプラスチン誘導ラット DIC モデルにおける抗血栓効果試験法

ラットをハロセン麻酔し、頸静脈から 1/10 容 3.13 % (w/v) クエン酸ナトリウムを用いて採血（血小板数、抗 FXa 活性、TAT 測定用）した後、検体を経口投与した。検体投与後の適当な時間にネンプタール（50 mg/ml ペントバルビタール ナトリウム、Abbott Laboratories,）により腹腔内麻酔（1 ml/kg）し、0.2 U/ml の組織トロンボプラスチン（Thromboplastin C plus、Dade Diagnostics of P. R. Inc.,）を 2.5 ~ 3.0 ml/kg/min で 1 分間大腿静脈から静注し、10 分後に頸静脈から採血（血小板数、抗 FXa 活性測定用）し、さらに 20 分後に頸静脈より採血（TAT 測定用）を行なった。各血液サンプルの血小板数、血漿中抗 FXa 活性および TAT 濃度の測定を行った。血小板数は自動血球計算機にて測定し、血漿中抗 FXa 活性の測定方法は、試験例 7 の方法と同じである。

また、TAT（Thrombin-anti Thrombin=複合体）の測定は、Enzygnost R TAT micro kit（ベーリングベルケ社製）を用いて行なった。

実施例 B-36 の化合物 30 mg/kg を経口投与することにより、明確な血漿中抗 Xa 作用が認められ、血小板数の減少と TAT 濃度の上昇が抑制された（組織トロンボプラスチン投与は検体投与 1 時間後）。

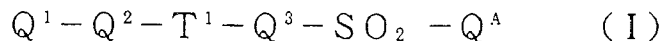
産業上の利用可能性

本発明化合物は、特異的かつ優れた F X a 阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防および／または治療剤として有用である。

従って、本発明の医薬を用いれば血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病、例えば脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固などを治療又は予防することができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



[式中、 Q^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基を意味する。

Q^2 は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

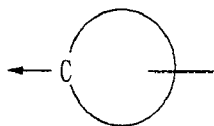
基- $N(R^1) - CO -$

(基中、 R^1 は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基- $N(R^2) - (CH_2)_m -$

(基中、 R^2 は水素原子またはアルキル基を意味し、 m は0～6の整数を意味する。)、または

基



(この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

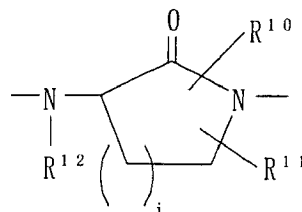
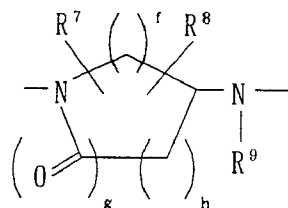
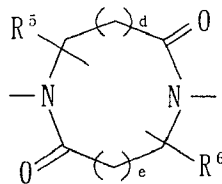
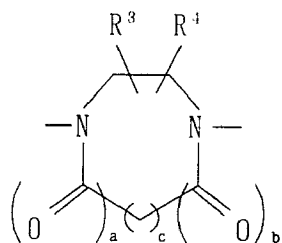
置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、

または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味

する。←Cはこの基の炭素原子が Q^1 と結合することを示す。)を意味する。

Q^3 は以下のいずれかの基を意味する。



(これらの基中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わないときは、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルオキシ基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルオキシ基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルスルホニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルオキシ基
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、

アルキルカルボニルオキシアルキル基または

基 A^1-B^1 -(基中、 A^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^1 は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。)を意味する。

また、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合うときはそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、
ホルミルアルキルカルボニル基、
ホルミルアルキルスルホニル基、
アルキルカルボニル基、
アルキルスルホニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、

アルキルカルボニルオキシアルキル基または

基 A^2-B^2- （基中、 A^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^2 は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。）を意味する。

また、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^7 および R^8 、 R^{10} および R^{11} は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、

R^9 および R^{12} はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、
アルコキシアルキルスルホニル基、
ホルミル基、
ホルミルアルキル基、
ホルミルアルキルカルボニル基、
ホルミルアルキルスルホニル基、
アルキルカルボニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ

シカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、または

アルキルカルボニルオキシアルキル基を意味する。

また、 R^9 は R^7 または R^8 と一緒になって環を構成する炭素原子と R^9 が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

また、 R^{12} は R^{10} または R^{11} と一緒になって環を構成する炭素原子と R^{12} が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

a、b、d、eおよびgはそれぞれ独立して、0または1の整数を意味する。cは0から3の整数を意味する。f、hおよびiはそれぞれ独立して、1から3の整数を意味する。ただし、aとbとcの和は2または3の整数を意味し、dおよびeの和は0または1の整数を意味し、fとgとhの和は3から5の整数を意味

する。)

Q^A は置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基、基 $Ar-C(H)=N-$ (基中、 Ar は置換基を有することもあるアリール基を意味する。) または基 $Het-C(H)=N-$ (基中、 Het は置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。) を意味する。

T^1 はカルボニル基、

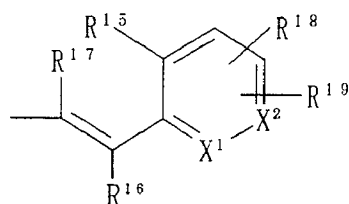
基 $-CH(R^{13})-$

(基中、 R^{13} は水素原子、アルキル基、水酸基が保護されることもあるヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基(保護基)を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または

基 $-C(=NOR^{14})-$ または $-C(=N-NHR^{14'})-$

(基中、 R^{14} および $R^{14'}$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。] で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

2. 式(I)中、 Q^A が以下のいずれかの基を意味するものである請求項1に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。



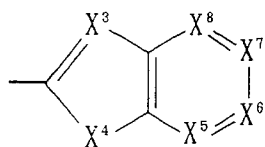
[基中、 R^{15} は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、または基 A^3-B^3-

(基中、 A^3 は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^3 は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味する。)を意味する。

R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基が保護されることもあるヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を意味する。また、 R^{16} または R^{17} は、 R^{15} と一緒に炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味してもよい。

R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する(ただし、 R^{18} および R^{19} は同時に水素原子であることはない。)

X^1 および X^2 はそれぞれ独立してメチン基または窒素原子を意味する。]



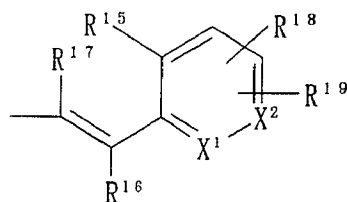
[基中、 X^3 は窒素原子または

(基中、 R^{104} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)を意味する。
 X^{10} および X^{11} はそれぞれ独立して窒素原子または
 基-C(R^{105})-

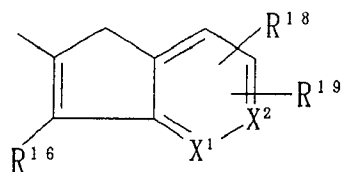
(基中、 R^{105} は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する。)

wおよびzはそれぞれ独立して1または2の整数を意味する。]

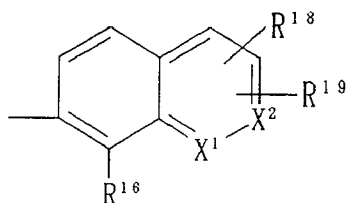
3. 一般式(I)における
 基



が、



または

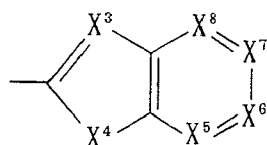


[上記基中、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。]

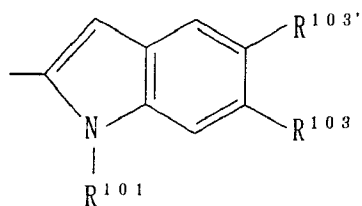
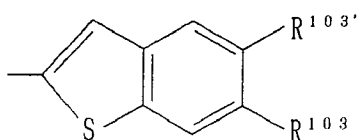
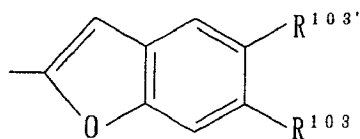
を意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

4. R^{18} がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 2 または 3 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

5. 一般式 (I) における
基



が、以下の基のいずれかのものを意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

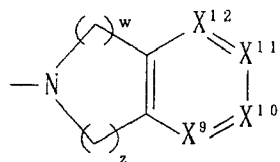


[上記基中、 R^{101} および R^{103} は前記に同じ。 $R^{103'}$ は R^{103} と同様のものを意味する。]

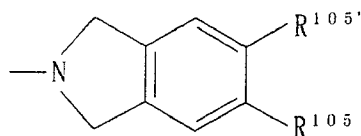
6. R^{103} または $R^{103'}$ のどちらか一方がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 5 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和

物。

7. 一般式 (I) における
基



が

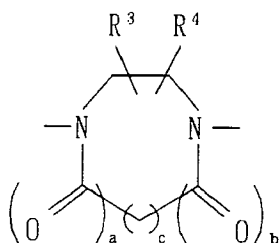


[基中、 R^{105} は前記に同じ。 $R^{105'}$ は R^{105} と同様のものを意味する。]

を意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

8. R^{105} または $R^{105'}$ のどちらか一方がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 7 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

9. Q^3 が基



[基中、 R^3 、 R^4 、 a 、 b および c は前記に同じ。]

を意味するものである請求項 1 ～請求項 8 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

10. T^1 がカルボニル基または基 $-CH(R^{13})-$ (基中、 R^{13} は前記に同じ。) を意味するものである請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

11. Q^1 が、置換基を有することもあるシクロペンチル基、置換基を有することもあるシクロヘキシル基、置換基を有することもあるシクロペンテニル基、置換基を有することもあるシクロヘキセニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるピペリジニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるチアジアゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるチアゾリジニル基、置換基を有することもあるモルホリニル基、置換基を有することもあるピペラジニル基、置換基を有することもあるチオモルホリニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエニル基、置換基を有することもあるスルホラニル基、置換基を有することもあるイミダゾリニル基、置換基を有することもあるチアゾリニル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるオキサジアジニル基、置換基を有することもあるトリアジニル基、置換基を有することもあるテトラジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるピラゾリル基、置換基を有することもあるピラゾリニル基、置換基を有することもあるピラゾリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有する

こともあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、または置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基である請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

1 2. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

1 3. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

1 4. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする血液凝固抑制剤。

1 5. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

1 6. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤。

1 7. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

1 8. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の医薬としての使用。

1 9. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤としての使用。

2 0. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩または

それらの溶媒和物の血液凝固抑制剤としての使用。

2 1. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の血栓または塞栓の予防および／または治療剤としての使用。

2 2. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤としての使用。

2 3. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする活性化血液凝固第 X 因子に起因する疾患の処置方法。

2 4. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする血液凝固抑制を目的とする処置方法。

2 5. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

2 6. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 07/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 307/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/40679, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 19 December, 1996 (19.12.96) & EP, 853618, A1 & US, 5612353, A & JP, 11507368, A & CN, 1190395, A	1-22
X	WO, 96/10022, A1 (ZENECA LIMITED), 04 April, 1996 (04.04.96) & EP, 783500, A1 & US, 5965559, A & JP, 10506122, A	1-22
X	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED), 22 May, 1998 (22.05.98) & EP, 937048, A1 & AU, 9748748, A1	1-22
X	WO, 97/29104, A1 (ZENECA LIMITED), 14 August, 1997 (14.08.97) & EP, 880516, A1 & AU, 9715534, A1	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 November, 1999 (09.11.99)

Date of mailing of the international search report
30 November, 1999 (30.11.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 98/25611, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 18 June, 1998 (18.06.98) & EP, 944386, A1 & AU, 9855182, A1	1-8, 10-22 9
X A	WO, 98/24784, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 11 June, 1998 (11.06.98) & EP, 894088, A1 & AU, 9860121, A1	1-8, 10-22 9
X A	JP, 04-342579, A (Akurasu K.K.), 30 November, 1992 (30.11.92) (Family: none)	1, 9-22 2-8
X A	JP, 57-040474, A (Hiroyoshi Hidaka), 06 March, 1982 (06.03.82) & EP, 46572, A2 & US, 4510307, A	1-3, 9-22 4-8
X A	WO, 96/33196, A1 (ABBOTT LABORATORIES), 24 October, 1996 (24.10.96) & EP, 821685, Q1 & JP, 11-503758, A & US, 5643922, A	1, 9-22 2-8
X A	US, 5654305, A (ABBOTT LABORATORIES), 05 August, 1997 (05.08.97) (Family: none)	1, 9-22 2-8
X A	WO, 97/28141, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT), 07 August, 1997 (07.08.97) & EP, 880512, A1	1, 9-22
X A	WO, 97/28139, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT), 07 August, 1997 (07.08.97) & FR, 2744450, A1	1, 9-22 2-8
X A	WO, 97/03963, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 February, 1997 (06.02.97) & EP, 782987, A1 & US, 58910902, A	1, 2, 5, 9-12 3, 4, 6-8, 13-22
X A	WO, 98/06705, A1 (ZENECA LIMITED), 19 February, 1998 (19.02.98) & EP, 925286, A1 & AU, 9737017, A1	1-4, 9-12 5-8, 13-22
X A	JP, 03-258763, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 19 November, 1991 (19.11.91) (Family: none)	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 02-184673, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 19 July, 1990 (19.07.90) (Family: none)	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 01-316383, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 21 December, 1989 (21.12.89) & EP, 364598, A1	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 58-49366, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March, 1983 (23.03.83) (Family: none)	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	WO, 96/41173, A1 (RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES INC.), 19 December, 1996 (19.12.96) (Family: none)	1, 9-11 2-8, 12-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/16747, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99) & AU, 9892806, A1	1-22
PX	WO, 99/40075, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 August, 1999 (12.08.99) (Family: none)	1-22
PX	WO, 99/37304, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 29 July, 1999 (29.07.99) (Family: none)	1-22
PX	WO, 99/33805, A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 July, 1999 (08.07.99) & AU, 9916923, A1	1-22
PX	WO, 99/31092, A1 (MERCK PATENT GMBH), 24 June, 1999 (24.06.99) & DE, 19755268, A1	1-22
PX	WO, 99/16751, A1 (MERCK PATENT GMBH), 8 April, 1999 (08.04.99) & DE, 19743435, A1	1-22
PX	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 3 December, 1998 (03.12.98) & JP, 11-236372, A & AU, 9874534, A1	1-22
PX	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 3 June, 1999 (03.06.99) & AU, 9916071, A1	1-22
PX	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29.10.98) & AU, 9876486, A1	1-22
PX	WO, 99/06367, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 11 February, 1999 (11.02.99) & AU, 9887632, A1	1-22
PX PA	WO, 99/01434, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 14 January, 1999 (14.01.99) (Family: none)	1,10-22 2-9,13-22